

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Pneumologie
Ruhrlandklinik
Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen gGmbH

Weite der Stimmbandebene und Atemfluss bei Patienten mit unterschiedlichen Lungenerkrankungen

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von
Valensia Jane Winantea
aus Surabaya, Indonesien
2017

Dekan : Herr Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter : Herr Prof. Dr. med. L. Freitag

2. Gutachter : Herr Prof. Dr. med. P. Dost

Tag der mündlichen Prüfung: 28. September 2017

Teile dieser Dissertation wurden als freier Vortrag auf dem 58. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie 2017 in Stuttgart präsentiert. Die Publikation ist im Literaturverzeichnis zitiert. Im Folgenden wird der Abstract wiedergegeben:

Winantea, J., Darwiche, K., Freitag, L. (2017):

Weite der Stimmbandebene und Atemfluss bei Patienten mit unterschiedlichen Lungenfunktionsstörungen

Pneumologie 71 (S01), S. 62

Einleitung: Vocal Cord Dysfunction (VCD) ist eine funktionelle Störung des Kehlkopfs, die einen Asthmaanfall imitieren kann. Um die Relevanz und den Schweregrad einer VCD beurteilen zu können, muss man wissen, was normal bzw. physiologisch ist. Wir haben prospektiv den Zusammenhang von Stimmbandbewegung und Lungenfunktion mittels Endospirometrie untersucht.

Methode: Patienten, bei denen eine klinische Indikation für eine flexible Bronchoskopie bestand, wurden eingeschlossen. Bei der Endospirometrie des Larynx wurden das endoskopische Bild und der Atemfluss (Pneumotachograph) zeitgleich aufgezeichnet. Dieses Video wurde frame by frame analysiert. Es wurden die minimalen und maximalen Öffnungswinkel der Stimmbänder gemessen und der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Atemfluss und der Glottisweite analysiert.

Ergebnis: Untersucht wurden 52 Patienten mit normaler Lungenfunktion (n = 10), obstruktiver (n = 30), restriktiver (n = 10) und gemischter (n = 2) Ventilationsstörung. Sowohl der maximale Winkel (Mittelwert 47°, Bereich 19° – 71°) als auch minimale Winkel (Mittelwert 31°, Bereich 13° – 67°) zeigten eine breite Streuung. Es konnte ein signifikant größerer maximaler Winkel und eine größere Winkelamplitude bei Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung im Vergleich zu nicht-obstruktiven Patienten nachgewiesen werden ($p < 0,05$). Besonders deutlich korrelierte ein geringerer FEV% Soll mit einer größeren Winkelamplitude ($r = 0,51$). In Ruheatmung wurde eine Phasenverschiebung zwischen dem Atemfluss und der Glottisweite in

unterschiedlichem Ausmaß bei allen Patienten beobachtet.

Zusammenfassung: Die Stimmbandbewegung scheint unter anderem mit der Lungenfunktion zusammenzuhängen, zeigt aber eine sehr breite Streuung. Für die Diagnose und den Schweregrad einer VCD können weder die Weite der Stimmbandöffnung bei Normalatmung noch spirometrische Werte allein als Kriterium genutzt werden. Das Ausmaß der Phasenverschiebung zwischen Flow und Glottisweite scheint relevant zu sein.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Anatomie und Physiologie	7
1.1.1 Anatomie des Larynx	7
1.1.2 Physiologie des Larynx	7
1.2 Lungenerkrankungen	8
1.2.1 Lungenfunktionsprüfung	8
1.2.2 Obstruktive Lungenerkrankungen	11
1.2.3 Restriktive Lungenerkrankungen	13
1.3 Bronchoskopie	14
1.4 Pneumotachograph	15
1.5 Vocal Cord Dysfunction (VCD)	15
1.6 Sinn und Zweck der Studie	18
2. Material und Methode	19
2.1 Patientenselektion	19
2.1.1 Einschlusskriterien	19
2.1.2 Ausschlusskriterien	19
2.2 Untersuchungstechnik	19
2.2.1 Bodyplethysmographie	19
2.2.2 Bronchoskopie mit Endospirometrie	20
2.3 Datenverarbeitung	21
2.4 Statistische Auswertung	23
3. Ergebnisse	24
3.1 Patientenkollektiv	24
3.2 Lungenfunktion	25
3.3 Endospirometrie	26
3.3.1 Atemflusskurven	26
3.3.2 Winkel und Fläche der Glottisöffnung	29
3.4 Vergleich der Glottisweite in unterschiedlichen Patientengruppen	31
3.4.1 Vergleich der Öffnungswinkel	32

3.4.2 Vergleich der Öffnungsfläche	34
3.5 Korrelation zwischen Glottisweite und Lungenfunktionsparametern	35
3.5.1 Glottisweite und FEV ₁	36
3.5.2 Glottisweite und FEV ₁ /IVC	37
3.5.3 Glottisweite und RV	38
3.5.4 Stimmbandweite und RAW	39
3.6 Verhältnis der Inspirations- zu Expirationszeit	39
3.7 Glottisweite und Atemfluss bei Patienten mit unterschiedlichen Lungenerkrankungen	42
3.8 Glottisweite und Atemfluss bei einem Patienten mit VCD	45
4. Diskussion	47
4.1 Endospirometrie	47
4.2 Atemflussskurven	48
4.3 Messung der Glottisweite	49
4.4 Glottisweite und Lungenfunktion	53
4.5 Analyse der Ausreißer	54
4.6 Verhältnis der Inspirations- zur Expirationszeit	56
4.7 Glottisweite und Atemfluss	57
5. Zusammenfassung	59
6. Literaturverzeichnis	60
7. Anhang	70
7.1 Abkürzungsverzeichnis	70
7.2 Abbildungsverzeichnis	71
7.3 Tabellenverzeichnis	73
8. Danksagung	74
9. Lebenslauf	75

1. Einleitung

1.1 Anatomie und Physiologie

1.1.1 Anatomie des Larynx

Der Larynx (= Kehlkopf) gehört zu den oberen Atemwegen. Das Kehlkopfgerüst besteht aus den hyalinen Schild-, Ring- und Stellknorpeln sowie dem Kehlideckel (Epiglottis) und den akzessorischen Santorini- und Wrisbergknorpeln. Das Gerüst wird durch Muskeln, Bänder und Membranen überspannt, die das wichtige Bewegungsspiel der Teile untereinander ermöglichen (Lenarz und Boenninghaus 2012).

Der Kehlkopf lässt sich anatomisch in drei Ebenen unterteilen:

1. Die Supraglottis reicht vom Kehlkopfeingang (Aditus laryngis) bis zum Spalt zwischen den Taschenfalten (Plicae vestibulares).
2. Die Glottis reicht von der Vorhofritze (Rima vestibuli) bis zur eigentlichen Stimmritze (Rima glottidis).
3. Die Subglottis bildet den Raum 1 cm kaudal der Stimmritze und geht am inferioren Rand des Ringknorpels in die Trachea über.

Die Kehlkopfmuskulatur besteht aus mehreren Muskeln, die die Bewegung der Stimmlippen ermöglichen. Für die Glottisöffnung ist der Musculus cricoarytaenoideus posterior verantwortlich. Für den Glottisschluss sind verschiedene Muskeln aktiv: M. cricoarytaenoideus lateralis, M. interarytaenoideus, M. thyreoarytaenoideus. M. cricothyroideus und M. vocalis halten die Spannung der Stimmlippen.

Der Kehlkopf wird motorisch und sensibel durch Äste des N. vagus innerviert. Der Ast N. laryngeus superior innerviert motorisch den M. cricothyroideus und sensibel den oberen Anteil der Kehlkopfschleimhaut bis zu den Stimmlippen. Der andere Ast, N. laryngeus inferior, versorgt motorisch alle inneren Kehlkopfmuskeln und sensibel die Schleimhaut der subglottischen Region (Schiebler 2004).

1.1.2 Physiologie des Larynx

Der Larynx dient dem Schutz der Atemwege und der Phonation. Außerdem ermöglicht

der Glottisschluss die Erhöhung des intrathorakalen und -abdominalen Druckes.

Während des Schluckaktes werden die aryepiglottischen Falten, die Taschenbänder und die Stimmlippen verschlossen. Gleichzeitig wird durch Kontraktion der suprahyoidalen Muskulatur der Larynx gehoben, die Epiglottis kippt über den Kehlkopf und verschließt damit den Larynxeingang. Somit wird verhindert, dass Speisebrei in die unteren Atemwege gelangt.

Die Phonation wird durch Schwingung der Stimmlippen ermöglicht, die durch Luftstrom produziert wird. Durch die Schwingung der Stimmlippen wird Luft stoßweise in den Artikulationsraum entlassen. Es entstehen periodische Schwingungen, die in Rachen, Nasen- und Mundhöhle strömt. Hier wird die einmal erzeugte Schwingung in einen Ton modifiziert. (Lenarz und Boenninghaus 2012).

Bereits vor Jahrzehnten wurde die atemsynchrone Bewegung des Larynx beschrieben (Galen 1968). Mehrere Studien konnten zeigen, dass der Larynx bei der Atemregulation eine wichtige Rolle spielt (Baier et al. 1977, Bartlett et al. 1973, Bartlett 1989). In unseren Routinebronchoskopen beobachten wir bei unseren Patienten unterschiedliche Muster der Stimmbandbewegung. Es stellt sich die Frage, ob die unterschiedlichen Stimmbandbewegungsmuster mit unterschiedlichen Lungenfunktionsstörungen zusammenhängen.

1.2 Lungenerkrankungen

1.2.1 Lungenfunktionsprüfung

Mittels Lungenfunktionsprüfung lässt sich durch Messung von verschiedenen Lungenvolumina und anderer klinischer Messgrößen die Lungenleistung bestimmen. Die Messgrößen geben Aufschluss über möglicherweise vorliegende Erkrankungen der Lunge. Zu den wichtigsten Lungenfunktionsparametern gehören statische und dynamische Volumina, Atemfluss-, Resistance-, Diffusions-, Mundverschlussdruck- sowie Blutgasanalysenparameter. Für die einzelnen Parameter werden Referenzwerte aus einer bestimmten Kohorte gesunder Referenzpersonen festgelegt. Der Mittelwert innerhalb der zugrundeliegenden Kohorte wird als Sollwert definiert. Das 5. Perzentil

wird gewöhnlich als LLN (Lower Limit of Normal) definiert (Bösch und Criée 2009).

Zur Messung der statischen und dynamischen Volumina werden insbesondere die Spirometrie und die Bodyplethysmographie eingesetzt.

Unter Spirometrie wird die Messung von (relativen) statischen und dynamischen Volumina sowie Atemflüssen am Mund bezeichnet. Die Werte werden entweder mit Strömungssensoren, zu denen ein Pneumotachograph, ein Ultraschallsensor oder ein Hitzdrahtanemometer zählen, oder Volumensensoren, wie der Turbine, gemessen. Bei Strömungssensoren wird das Volumen aus der Integration der Strömung über die Zeit errechnet, wohingegen bei Volumensensoren die Strömung durch Differentiation des gemessenen Volumens ermittelt wird. Die Messung der Volumina und Flüsse können sowohl kontinuierlich in Ruheatmung zur Messung der Ventilation als auch mittels forcierter Atemmanöver zur Bestimmung definierter Parameter erfolgen.

Unter den statischen Lungenvolumina werden Lungenvolumina zusammengefasst, deren Messwerte nicht vom zeitlichen Ablauf des Spirogramms abhängen. Die dynamischen Lungenfunktionsparameter hängen hingegen vom zeitlichen Verlauf ab (Criée et al. 2015). Zu den statischen Lungenvolumina gehören das Tidalvolumen (VT), das inspiratorische und expiratorische Residualvolumen (IRV und ERV), das Residualvolumen (RV), die inspiratorische Kapazität (IC), die inspiratorische Vitalkapazität (IVC), die totale Lungenkapazität (TLC) sowie die funktionelle Residualkapazität (FRC). Das VT beschreibt das Volumen bei der normalen In- und Expiration. Mit IRV bzw. ERV wird das Volumen, das nach normaler In- bzw. Expiration noch eingeatmet bzw. ausgeatmet werden kann, bezeichnet. Die IC ist das Volumen, das nach normaler Expiration eingeatmet werden kann. Die IVC beschreibt das Volumen, das nach maximaler Expiration maximal eingeatmet werden kann. Alle diese Werte können in der Spirometrie bestimmt werden, wogegen das RV, die TLC und die FRC sich nur in der Bodyplethysmographie messen lassen. Die dynamischen Lungenfunktionsparameter werden während einer forcierten Expiration ermittelt, bei der der Proband zügig maximal bis zur TLC einatmet und sofort danach mit maximaler Anstrengung über mehrere Sekunden bis zum RV ausatmet. Für die klinische Interpretation wird das Volumen gegen Zeit (Volumen-Zeit-Kurve) und der Fluss gegen das Volumen (Fluss-Volumen-Kurve) aufgetragen (siehe Abbildung 1.1). Im forcierten

Manöver werden die forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁), forcierte Vitalkapazität (FVC), Spitzenfluss (PEF) sowie die forcierten expiratorischen Flüsse bei 25%, 50% und 75% der Vitalkapazität (FEF₂₅, FEF₅₀ und FEF₇₅) ermittelt.

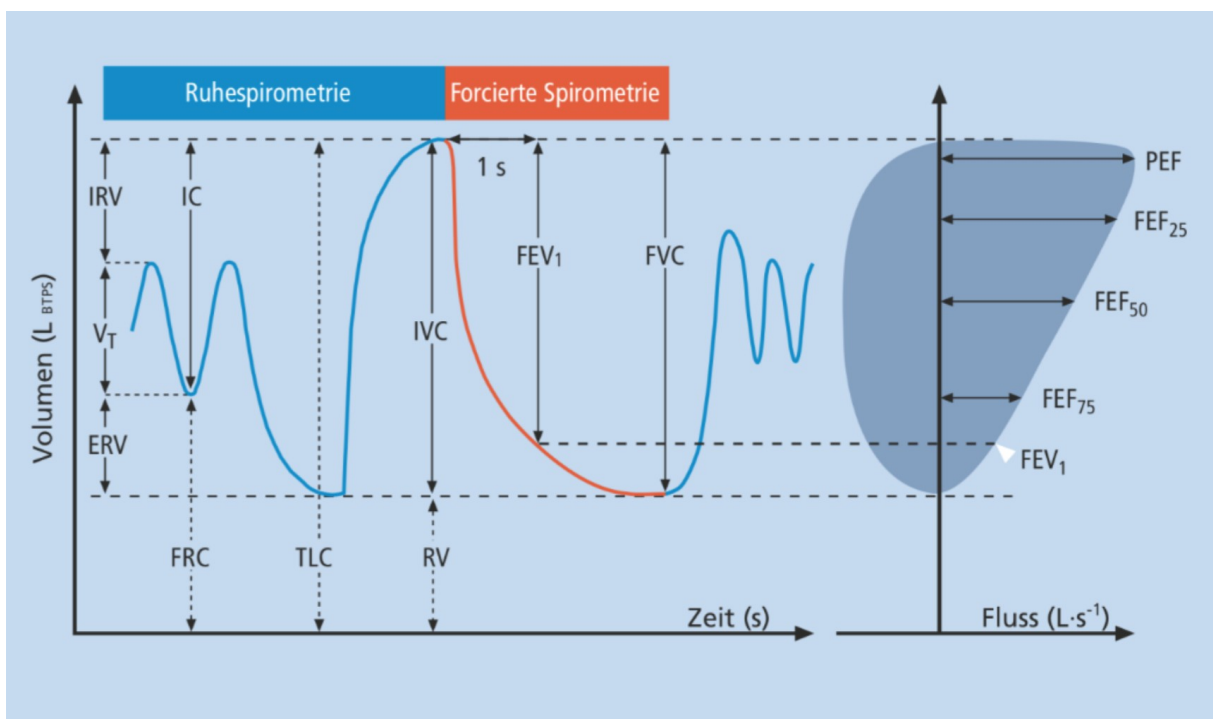


Abb. 1.1: Statische, dynamische Lungenfunktionsparameter und maximale expiratorische Flüsse (mod. aus Criée et al. 2015)

Bei der Bodyplethysmographie lassen sich die mit der Spirometrie nicht unmittelbar messbaren statischen Lungenvolumina erfassen. Außerdem erlaubt das Verfahren komplexe oder kombinierte Ventilationsstörungen detaillierter als mittels Spirometrie aufzuschlüsseln. In Verbindung mit einer Spirometrie kann bodyplethysmographisch das verbleibende Volumen am Ende der normalen Ausatmung (FRC), das Volumen nach maximaler Ausatmung (RV) und das Gesamtvolumen nach maximaler Einatmung (TLC) gemessen werden (Criée et al. 2009).

Die Bodyplethysmographie wird in einer bis auf eine kleine definierte Leckage luftdichten Kabine durchgeführt. Eine minimale Undichtigkeit der Kabine liegt vor, um eine Kabinendruckerhöhung durch Körperwärme des Probanden auszugleichen. Innerhalb der Kabine sind ein Sensor für den Kabinendruck sowie ein Messkopf mit

Atemrohr und Mundstück angebracht.

Den Bodyplethysmographen gibt es in zwei verschiedenen Bauformen. Man spricht von einem volumenkonstanten Bodyplethysmographen, wenn das Kabinenvolumen konstant gehalten wird und bei der Atmung entstehende Kabinendruckschwankungen registriert werden. Die Druckänderung wird fortlaufend gemessen und in Relation mit dem am Mundstück gemessenen Atemfluss als Atemschleife dargestellt. Die Steigung der Atemschleife entspricht dem spezifischen Atemwegswiderstand (sR_{AW}). Dagegen wird bei druckkonstanten Geräten die atemabhängige Volumenverschiebung mittels Strömungssensor in der Kabinenwand bei gleichbleibendem Druck gemessen. Heutzutage wird fast ausschließlich das Prinzip des volumenkonstanten Bodyplethysmographen verwendet, da eine präzisere Messung des Kabinendrucks im Vergleich zu dem der Strömung möglich ist.

Die Messung des thorakalen Volumens beruht auf dem Boyle-Marriotte-Gesetz. So lässt sich durch Messung des Drucks am Mundstück während frustrierender Atemzüge und des Kabinendrucks das thorakale Gasvolumen zu einer bestimmten Zeit des Atemzyklus (z. B. als FRC am Ende der normalen Ausatmung) bei bekanntem Kabinenvolumen errechnen. Setzt man die Volumenverschiebung in der Kabine und den Alveolardruck aus dem Verschlussdruckmanöver in Beziehung, erhält man für den gegebenen Atemstrom aus dem sR_{AW} den Atemwegswiderstand R_{AW} .

Nach Kenntnis der FRC können die TLC und das RV durch Kombination mit der Vitalkapazität ermittelt werden (Criée et al. 2009, Bösch und Criée 2009).

1.2.2 Obstruktive Lungenerkrankungen

Bei obstruktiven Lungenerkrankungen liegt eine Verengung der Atemwege (Obstruktion) vor. Eine obstruktive Ventilationsstörung wird durch eine Verminderung des altersabhängigen Verhältnisses zwischen der forcierten Einsekundenkapazität (FEV_1) und inspiratorischen Vitalkapazität (IVC), auch Tiffeneau-Index (FEV_1/IVC) genannt, unterhalb des 5. Perzentils definiert. Außerdem liegt typischerweise ein erhöhter Atemwegswiderstand bzw. eine Verminderung des maximalen expiratorischen Atemflusses vor. Der Schweregrad der obstruktiven Ventilationsstörung wird durch die Einschränkung des FEV_1 -Wertes in Prozent des

Sollwertes repräsentiert. Bei den obstruktiven Atemwegserkrankungen liegt oft eine Überblähung vor, die durch Erhöhung des Residualvolumens (RV) und der totalen Lungenkapazität (TLC) gekennzeichnet ist.

Zu den wichtigsten obstruktiven Lungenerkrankungen gehören COPD (chronic obstructive pulmonary disease) und Asthma bronchiale.

COPD wird charakterisiert durch eine irreversible, meistens progrediente Flusslimitierung in Kombination mit einer chronischen inflammatorischen Reaktion der Atemwege und des Lungengewebes auf schädliche (inhalative) Reize (GOLD 2015). Es kommt zu strukturellen Veränderungen und zu chronischer Atemwegsentzündung. Darüber hinaus findet sich eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Destruktion der Alveolen (Lungenemphysem). Die irreversible Parenchymdestruktion führt zur Verminderung der Diffusionsfläche und zum Verlust an Retraktionskraft, es kommt zu einem Kollaps der kleinen Atemwege bei der Expiration, die in eine dynamische Überblähung mündet.

Die Lungenüberblähung drückt sich als eine Erhöhung des Residualvolumens und der totalen Lungenkapazität aus. Die Blutgasanalyse zeigt eventuell eine Hypoxämie, bei zusätzlichem Versagen der Atempumpe auch eine Hyperkapnie. Im Röntgen des Thorax stellen sich Zeichen eines Lungenemphysems mit Rarefizierung der Gefäßzeichnung, tiefstehenden, abgeflachten Zwerchfellen und Erweiterung der Interkostalräume dar (Kroegel und Costabel 2014).

Asthma bronchiale bezeichnet hingegen eine chronisch-entzündliche, obstruktive Atemwegserkrankung, die durch anfallsweise auftretende Dyspnoe und/oder nicht-produktiven Husten gekennzeichnet ist. Die Erkrankung wird durch eine reversible Bronchialobstruktion unterschiedlicher Ausprägung hervorgerufen und kommt häufig in Verbindung mit einer allergischen Diathese vor. In Abhängigkeit einer nachweisbaren allergischen Diathese kann man grundsätzlich zwischen allergischem und nicht-allergischem Asthma unterscheiden. Pathophysiologisch wird die Erkrankung durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine definierte Entzündung mit strukturellen Umbauprozessen der Atemwege charakterisiert.

Lungenfunktionell stellt sich die reversible Bronchialobstruktion durch eine Zunahme der FEV_1 um mehr als 15% bezogen auf den Ausgangswert (mindestens 200 ml) nach

Inhalation eines kurzwirksamen Betamimetikums dar. Außerdem stützt der Nachweis einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität oder einer Variabilität der PEF-Werte über 20% die Diagnose eines Asthmas (Kroegel und Costabel 2014, Buhl et al. 2006).

1.2.3 Restriktive Lungenerkrankungen

Bei den restriktiven Lungenerkrankungen ist das Lungenparenchym oder dessen atmungsabhängige Ausdehnung (Hubvolumen) vermindert. Definiert ist sie durch eine Verminderung der TLC und der IVC. Der Schweregrad einer restriktiven Ventilationsstörung wird anhand der Verminderung der IVC gegenüber des Sollwertes ausgedrückt.

Als Ursache einer restriktiven Ventilationsstörung kann zwischen pulmonalen und extrapulmonalen Erkrankungen unterschieden werden. Die pulmonale Restriktion wird durch eine verminderte Compliance des Lungengewebes hervorgerufen. Bei der extrapulmonalen Restriktion ist die Ausdehnungsfähigkeit der Lunge trotz gesunden Lungengewebes, z.B. durch Thoraxdeformität oder Verwachsungen, vermindert.

Zu den häufigsten restriktiven Lungenerkrankungen gehören die interstitiellen Lungenerkrankungen. Unter dem Begriff interstitiellen Lungenerkrankung wird eine große Gruppe an Erkrankungen zusammengefasst, bei denen es aufgrund verschiedener Ursachen zu Entzündungsreaktionen kommt, welche in einer Fibrosierung des Lungenparenchyms münden können (Lungenfibrose). Am Krankheitsprozess sind sowohl das Interstitium als auch das Endothel, Epithel, Alveolarräume und Bronchiolen mitbeteiligt. Ätiologisch bzw. pathogenetisch erfolgt die Abgrenzung der idiopathischen interstitiellen Lungenerkrankungen von Erkrankungen mit bekannter Ursache oder von einer Lungenbeteiligung bei Systemerkrankungen (Kroegel und Costabel 2014).

In der Lungenfunktionsprüfung lässt sich neben einer Restriktion praktisch immer eine Verminderung der Diffusionskapazität nachweisen. Eine Diffusionsstörung kann im Anfangsstadium einer Lungenfibrose der restriktiven Ventilationsstörung vorausgehen. Die Entwicklung der Diffusionsstörung im Verlauf der Erkrankung ist prognostisch bedeutsam (Rudd et al. 1981).

1.3 Bronchoskopie

Unter Bronchoskopie wird eine endoskopische Methode zur Untersuchung der Atemwege verstanden. Etabliert sind zwei Arten bronchoskopischer Verfahren: die starre und die flexible Bronchoskopie. Eine starre Bronchoskopie wurde erstmals im Jahr 1897 von dem Freiburger HNO-Arzt Gustav Kilian zur Entfernung eines Fremdkörpers aus dem rechten Hauptbronchus eines Schwarzwaldbauern angewandt. Im Jahr 1966 wurde in Japan das erste flexible Bronchoskop von Shigeto Ikeda entwickelt. Dabei wird ein flexibler, steuerbarer Schlauch in die Atemwege eingeführt. Bei dem fiberoptischen Bronchoskop erfolgt die Bildübertragung vom distalen Ende des Bronchoskops zum Okular mittels gebündelter Fiberglasfasern, die in der Lage sind, einen Gegenstand als Bild über verschiedene Krümmungen weiterzuleiten. Der Fortschritt in der digitalen Technologie ermöglichte die Entwicklung von Videochip-Endoskopen. In einem Videochip-Bronchoskop wird am distalen Ende des flexiblen Schaftes ein Kamerasensor eingebaut. Durch den Chip werden Bildinformationen des Gegenstands erzeugt. Die Bildinformationen werden zu einem externen Prozessor transferiert, der die elektronischen Signale in ein Videobild umwandelt und dieses auf einem Monitor darstellt.

Außer dem optischen Teil verfügen Bronchoskope über einen Lichtleiter, der das Licht aus externen Lichtquellen zum distalen Ende des Bronchoskops transportieren, sowie einen Arbeitskanal, über den man absaugen oder verschiedene Instrumente einführen kann.

Am proximalen Ende des Videochip-Bronchoskops finden sich ein Abwinklungshebel, ein Absaugventil sowie ein Zugang zum Arbeitskanal. Das proximale Ende des Bronchoskops wird mittels eines Versorgungskabels und Versorgungssteckers mit der Lichtquelle und dem Prozessor verbunden. Das vom Prozessor aufbereitete Videobild wird an einen Monitor zur Ausgabe gesendet (siehe Abbildung 1.2).

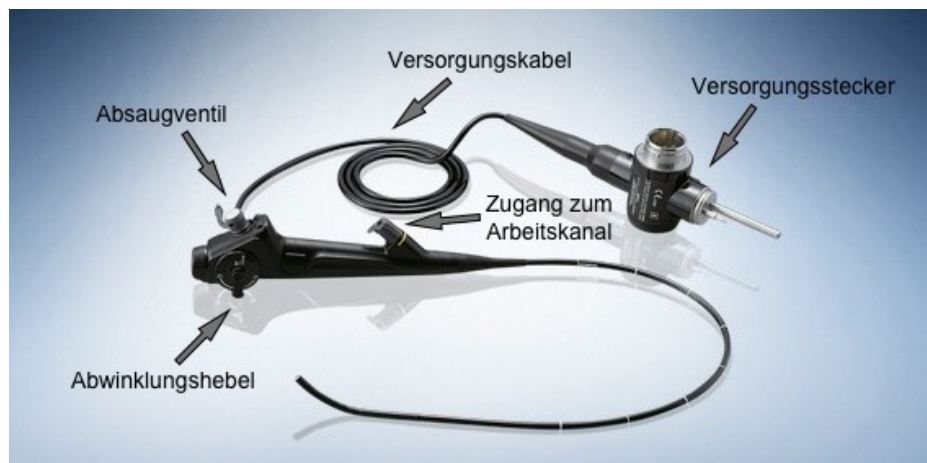


Abb. 1.2: Aufbau eines Videobronchoskops (mod. nach olympus.de)

1.4 Pneumotachograph

Mittels eines Pneumotachographen kann die Atemströmung im Zeitverlauf erfasst werden. Der Patient atmet über ein Mundstück in ein Atemrohr mit einem geringen Widerstand. Der Differenzdruck über dem Widerstand wird gemessen. Der Differenzdruck ist bei laminärer Strömung nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille direkt proportional zur Atemstromstärke. Die Atemstromstärke bildet das Gerät grafisch ab (siehe Abbildung 1.3). Durch Integration der Atemstromstärke lässt sich das Volumen berechnen (Klinke und Silbernagl, 2005).

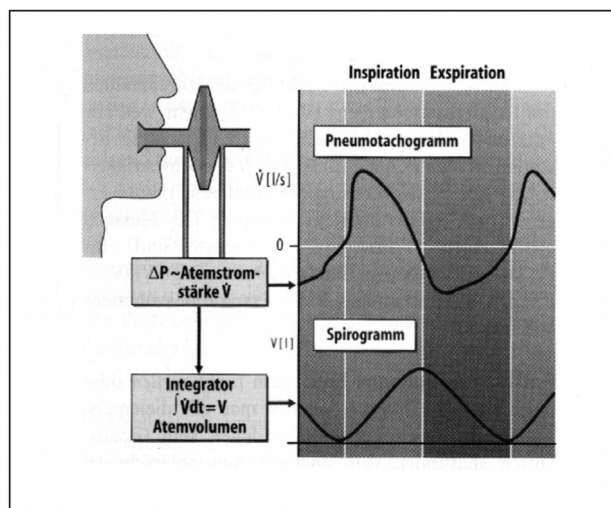


Abb. 1.3: Messprinzip eines Pneumotachographen (mod. nach Schmidt und Thews 1993)

1.5 Vocal Cord Dysfunction (VCD)

Vocal Cord Dysfunction bezeichnet eine funktionelle Störung des Larynx, die durch intermittierende, reversible laryngeale Obstruktion aufgrund Adduktion der

Stimmbänder hervorgerufen wird und in Atemnotanfällen und Stridor resultiert (Newman et al. 1995, Morris und Christopher, 2010).

Das klinische Krankheitsbild mit intermittierenden Luftnotanfällen und Stridor wurde bereits 1842 von Dunglison als "hysteric croup" beschrieben (Dunglison 1842). Im Jahr 1869 berichtete MacKenzie über eine pathologische Bewegung der Stimmbänder (MacKenzie 1869). Christopher et al. publizierte eine detaillierte Beschreibung des Krankheitsbildes und etablierte 1983 den Begriff "Vocal Cord Dysfunction" (Christopher et al. 1983).

Vocal Cord Dysfunction wird oft auch als psychogener Stridor, Pseudoasthma, paradoxical vocal cord motion (PVFM) bezeichnet (Lund et al. 1993, Dailey 1976, Patel et al. 2004). Die Begriffe sind wenig präzise. Sie wurden oft als Sammelbegriff für andere Störungen der Stimmbandfunktion verwendet, die häufig zu sprachlichen Verwirrungen führen.

Es liegt über die Definition, Ätiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der VCD bisher wenig Evidenz vor. Die genaue Prävalenz lässt sich wegen des bisher nur ungenau definierten Krankheitsbildes und Diagnostik schlecht herausfinden. In der Literatur wurde eine Prävalenz von 3-10% sowohl als einzige als auch als begleitende Erklärung für Atemnot beschrieben (Newman et al. 1995, Morris et al. 1999, Kenn und Schmitz 1997).

Die klinische Manifestation der VCD lässt zunächst an Asthma bronchiale denken, so dass die Abgrenzung zwischen beiden Erkrankungen schwierig sein kann. Außerdem sind die Auslösemechanismen für beide Erkrankungen ähnlich. Eine Koexistenz beider Erkrankungen kommt ebenfalls häufig vor. Es konnte bei bis zu 56% der VCD-Patienten ein koexistierendes Asthma bronchiale diagnostiziert werden (Newman et al 1995, O'Connel et al. 1995).

Anfänglich wurde die VCD als eine ausschließlich psychosomatische Erkrankung definiert. Inzwischen geht man von einer multifaktoriellen Genese der Erkrankung aus. Eine Korrelation der VCD mit rein organischen Pathomechanismen wie post nasal drip, gastroösophagelaem und laryngopharyngealem Reflux mit Mikroaspirationen, Schluckstörungen und irritierenden Inhalationsreizen wird angenommen (Harding et al. 1999, Kenn und Hess 2004).

Als diagnostischer Goldstandard gilt die laryngoskopische Darstellung einer pathologischen Stimmbandbewegung während eines VCD-Anfalls. Eine Endospirometrie, die zeitsynchrone Darstellung von Spirometrikurven während der Laryngoskopie (Kenn und Freitag 2006), ermöglicht eine bessere Interpretation von Atemflusslimitation und Stimmbandbewegungen während der Untersuchung. Zur Auflösung eines VCD-Anfalls können während der Endospirometrie individuell angegebene Reize wie Geruchsirritantien, taktile Reize, Ergometerbelastung eingesetzt werden (Kenn 2007, Morris et al. 1999). Die Stimmbandbewegung sollte sowohl während der Ruheatmung als auch bei verschiedenen Atemmanövern wie Phonation, mehreren tiefen Atemzügen, Hechelatmung sowie forcierter In- und Expiration untersucht werden. Der klassische Befund bei einer VCD stellt sich als eine Adduktion der Stimmbänder insbesondere im anterioren Bereich mit einer rautenförmigen Öffnung im posterioren Drittel ("posterior chink") bis hin zum vollständigen Verschluss bei der Inspiration (siehe Abbildung 1.4) dar.

Die Bewegungsmuster können sowohl ausschließlich bei der Inspiration als auch in- und expiratorisch beobachtet werden (Christopher et al. 1983).

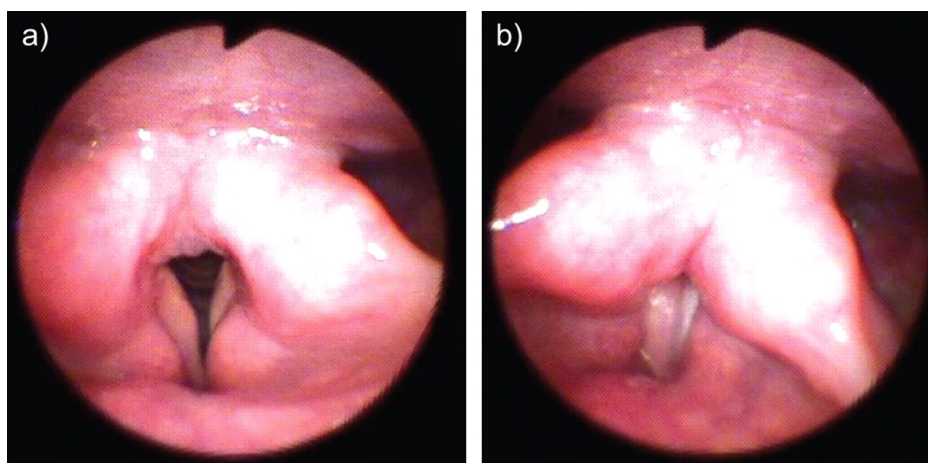


Abb. 1.4: a. Posterior chink und b. vollständiger Verschluss der Glottis bei der Inspiration (Kenn und Balkissoon 2011)

Andere Methoden wie Sonographie, Röntgendurchleuchtung, Stroboskopie und Impulsoszillometrie werden zur Diagnostik einer VCD ebenfalls angewendet (Shao et al. 1995, Treole et al. 1999, Rigau et al. 2004). Die Untersuchungen sind jedoch bisher

wenig validiert.

Die Spirometrie oder Bodyplethysmographie mit eventueller Bronchospasmolyse oder Provokationstestung dient zum Ausschluss eines Asthma bronchiale als koexistierender Erkrankung. Typischerweise findet sich bei VCD in der Lungenfunktionsprüfung im anfallsfreien Intervall keine oder nur eine geringe Auffälligkeit. Gelegentlich sieht man eine inspiratorische Flusslimitierung mit Abflachung im inspiratorischen Anteil in der Fluss-Volumen-Kurve (Goldman und Muers 1991, Sterner et al. 2009).

1.6 Sinn und Zweck der Studie

Um die Relevanz und den Schweregrad einer VCD beurteilen zu können muss man zunächst wissen, was normal bzw. physiologisch ist, wenn eine Lungenerkrankung vorliegt. Diese Daten fehlen bisher. In dieser Studie soll untersucht werden, inwieweit die Lungenfunktion und die pulmonale Grunderkrankung die Bewegung der Stimmbänder bei der Ruheatmung beeinflussen. Es wird die Arbeitshypothese gefasst, dass ein Zusammenhang zwischen Lungenfunktionsveränderung und Stimmbandbewegung besteht.

2. Material und Methode

2.1 Patientenselektion

Im Rahmen dieser Studie wurden zwischen Juni 2013 und Juli 2015 Patienten untersucht, bei denen eine klinische Indikation für eine flexible Bronchoskopie bestand. Die flexible Bronchoskopie wurde entweder im Rahmen einer ambulanten Untersuchung oder während eines stationären Aufenthaltes durchgeführt. Die Patienten wurden vor der Untersuchung über die Studie aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie sowie zur Verwendung der Daten innerhalb einer Publikation. Die Studie war von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen genehmigt worden (Aktenzeichen des Ethikvotums: 13-5377-BO).

2.1.1 Einschlusskriterien

Es wurden Patienten in die Studie aufgenommen, die folgende Kriterien erfüllten:

1. klinische Indikation zur flexiblen Bronchoskopie
2. Alter über 18 Jahre
3. unterschriebene Einverständniserklärung

2.1.2 Ausschlusskriterien

Folgende Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen:

1. Patienten, die während der Bronchoskopie beatmet werden mussten
2. Patienten mit florider Erkrankung des Kehlkopfes
3. Patienten, die nicht durch ein Mundstück atmen konnten

2.2 Untersuchungstechnik

2.2.1 Bodyplethysmographie

Für die Bodyplethysmographie wurde ein Gerät der Firma CareFusion MasterScreen™

Body und ZAN500-Bodyplethysmographie verwendet. Die Ausgabe der Messwerte erfolgte als Absolutwert und als Prozent des Sollwertes (% Soll). Gemessen wurden die FEV₁, die IVC, der FEV₁/IVC, die TLC, das RV, und der Atemwegswiderstand (R_{AW}). In dieser Arbeit werden bei den FEV₁ und IVC sowohl die Absolutwerte als auch Prozent des Sollwertes angegeben, bei den übrigen Werten wird zur besseren Übersicht nur das Prozent des Sollwertes präsentiert.

2.2.2 Bronchoskopie mit Endospirometrie

Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, waren vor der Bronchoskopie sowohl über die Untersuchung selbst als auch über die Studie aufgeklärt worden.

Die Patienten mussten vor der Bronchoskopie mindestens vier Stunden nüchtern bleiben. Vor der Bronchoskopie erfolgte eine Inhalation mit Sultanol und Xylocain über einen Vernebler. Außerdem erhielten die Patienten 1 ml Paracodin. Unmittelbar vor dem Eingehen mit dem Gerät wurde eine leichte Rachen-Nasenraum-Anästhesie mit Xylocainspray durchgeführt.

Xylocain-Gel wurde zur Betäubung der Schleimhaut in die Nasengänge instilliert. Für die Studie wurden Videochip-Bronchoskope mit einem Außendurchmesser von 4,9 mm (BF-P180) oder 6,3 mm (BF-1TQ180) von der Firma Olympus verwendet.

Das Bronchoskop wurde über einen der beiden Nasengänge eingeführt.

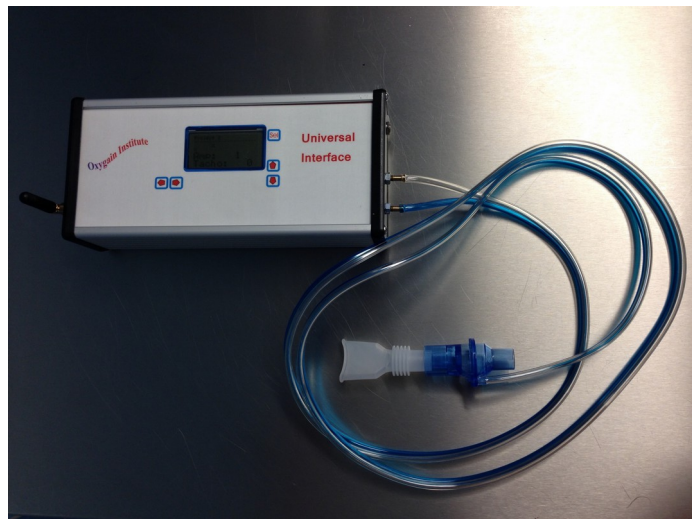


Abb. 2.1: Pneumotachograph mit Bluetooth-Verbindung

Sobald die Stimmbandebene sichtbar war, wurde die Endospirometrie durchgeführt.

Die Patienten wurden aufgefordert, durch das Mundstück des Pneumotachographen zu atmen. Die Nase wurde dabei zugehalten, so dass die Atmung ausschließlich über das Mundstück erfolgte. Der Video-Output des Endoskop-Prozessors wurde über FireWire an einen Rechner angeschlossen. Somit konnten die endoskopischen Bilder oder Videos an einen PC übertragen werden und deren Aufzeichnung erfolgen. Im

Rechner war das selbstentwickelte Software-Paket “Endovisionary” installiert. Die Software ermöglichte die zeitsynchrone Aufzeichnung der endoskopischen Bilder und des Atemflusssignals aus dem Pneumotachographen, der mittels Bluetooth mit dem PC verbunden war (Kenn und Freitag 2006) (siehe Abbildung 2.1).

Dem Flusssensor ist ein Empfindlichkeitsregler vorgeschaltet, mit dem die Amplitude der Grafik eingestellt werden kann. Für diese Studie verwendeten wir Gasflussmesser die als Einmalartikel unserer Beatmungsgeräte (Hamilton) zur Verfügung standen. Es wurde eine Videosequenz von mindestens zehn Atemzügen in Ruhe und mindestens zehn Atemzyklen bei tiefer In- und Expiration aufgenommen und als MPEG-Datei gespeichert (siehe Abbildung 2.2).



Abb. 2.2: Durchführung der Endospirometrie

2.3 Datenverarbeitung

Die Videosequenzen wurden mit einer selbst erstellten Software analysiert. Die

Software ermöglicht die Betrachtung der Videosequenzen Frame für Frame. Die maximalen Öffnungswinkel der Stimmbänder bei der Inspiration, die minimalen Öffnungswinkel bei der Expiration sowie die entsprechende größte und kleinste Glottisöffnungsfläche wurden manuell gemessen. Es wurden drei Eckpunkte eines Dreiecks markiert, die Winkel und Fläche des Dreiecks wurden automatisch durch die Software ermittelt (siehe Abbildung 2.3). Die Winkel- und Flächenmessung erfolgten jeweils in fünf Atemzyklen. Durch Änderung des Abstands zwischen dem Bronchoskop und der Stimmbandebene muss die gemessene Fläche bei der Expiration korrigiert werden. Mit der Annahme, dass die Stimmbandlänge während des gesamten Atemzyklus konstant ist, wird die Länge des rechten Stimmbands als Korrekturfaktor für die expiratorische Fläche verwendet. Von den jeweils fünf Messwerten wurde der Durchschnitt berechnet.

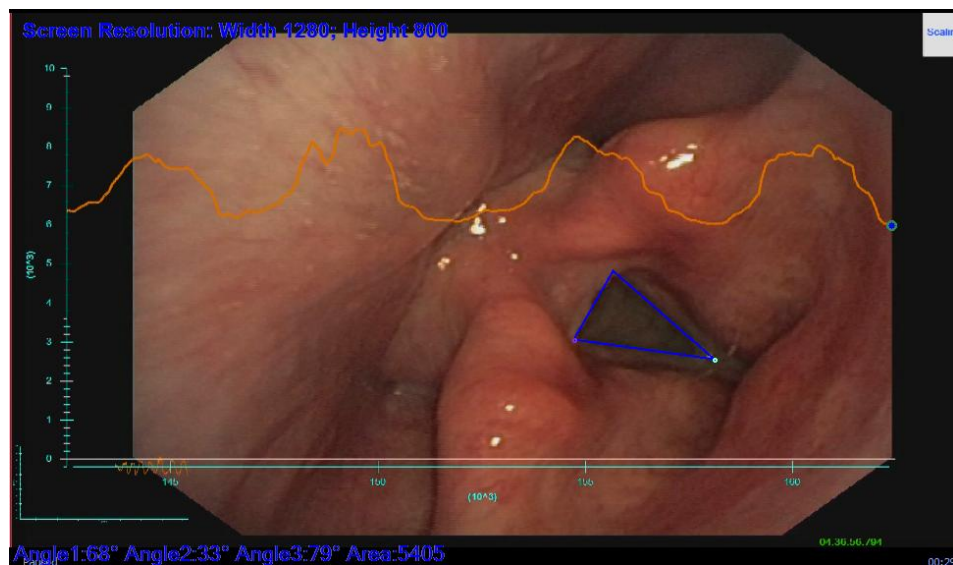


Abb. 2.3: Software-gestützte Messung der Winkel und Fläche der Glottisöffnung

Für das Verhältnis zwischen Inspirations- und Expirationszeit (I:E-Verhältnis) wurden Inspirations- und Expirationszeit ebenfalls in fünf Atemzyklen gemessen. Davon wurde der Durchschnitt berechnet und das Verhältnis angegeben. Außerdem wurden exemplarisch bei jeweils einem Patienten mit obstruktiver, restriktiver, gemischter Ventilationsstörung sowie einem Patienten mit normaler Lungenfunktion die Stimmbandweite in jedem Frame für einen Atemzyklus gemessen. Der Kurvenverlauf

der Stimmbandwinkel und Öffnungsfläche sowie Atemfluss gegen Zeit wird in Kapitel 3.3.3 präsentiert. Bei den Graphiken wurde durch Glättung mit einem Savitzky-Golay-Filter erster Ordnung das höhenfrequente Rauschen herausgefiltert.

2.4 Statistische Auswertung

In Kapitel 3 „Ergebnisse“ werden alle in der Studie erhobene Messdaten präsentiert. Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum werden angegeben. Alle Ergebnisse werden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Alter, Größe und BMI wurden mittels Kruskal-Wallis-Test verglichen. Die Stimmbandöffnungswinkel und -fläche werden gruppiert nach Lungenfunktionsstörung als Boxplots dargestellt. Für den Vergleich in den unterschiedlichen Gruppen wird Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die linearen Korrelationen werden nach Spearman-Rho überprüft. Außerdem werden die Korrelationen in Streudiagrammen dargestellt und die Stärke der Korrelation durch das Bestimmtheitsmaß R^2 angegeben. Für die Beurteilung, wie groß der gefundene Zusammenhang ist, orientieren wir uns an der Einteilung von Cohen (Cohen 1992). Die Berechnung der statistischen Daten erfolgt mithilfe des Statistikprogrammes IBM SPSS Statistics Standard 24.0®. Die Graphiken der Kurvenverläufe in Kapitel 3.7 und 3.8 werden durch die Datenanalyse- und Graphiksoftware Origin 5.5.1® erstellt. Für die Darstellung der Tabellen wird Microsoft Excel® verwendet. Eine Signifikanz wird bei einem $p < 0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 56 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Untersuchung konnte bei vier Patienten nicht durchgeführt werden. Der Grund dafür waren bei zwei Patienten Würge- und Hustenreiz, bei einem Patienten war eine transnasale Passage mit dem Bronchoskop nicht möglich, bei einem Patienten konnte aufgrund technischer Probleme das Video nicht störungsfrei aufgenommen werden. Schließlich konnten bei insgesamt 52 Patienten (22 weiblich, 30 männlich) die Daten ausgewertet werden. Das mittlere Alter der Patienten betrug 62,6 Jahre. Folgende Tabelle zeigt die demographischen Daten der untersuchten Patienten (siehe Tabelle 3.1).

	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	BMI (kg/m ²)
Pat. 1	w	65	162	26,3
Pat. 2	w	66	166	17,4
Pat. 3	m	59	170	25,3
Pat. 4	w	69	157	24,0
Pat. 5	m	63	176	29,1
Pat. 6	m	78	172	28,1
Pat. 7	m	60	178	28,7
Pat. 8	m	63	174	28,7
Pat. 9	m	68	186	25,4
Pat. 10	w	56	165	19,5
Pat. 11	m	61	181	20,8
Pat. 12	w	53	163	42,2
Pat. 13	m	58	177	18,5
Pat. 14	w	63	163	24,2
Pat. 15	m	71	174	22,1
Pat. 16	m	49	192	17,6
Pat. 17	m	72	170	21,8
Pat. 18	w	50	157	45,0
Pat. 19	m	69	168	31,5
Pat. 20	m	74	190	22,0
Pat. 21	m	69	172	15,0
Pat. 22	w	70	160	21,9
Pat. 23	w	47	168	36,0
Pat. 24	w	70	154	25,7
Pat. 25	m	46	178	33,0
Pat. 26	m	65	173	22,1
Pat. 27	w	59	168	23,7
Pat. 28	w	66	159	24,9
Pat. 29	w	70	168	28,0
Pat. 30	m	70	169	21,7
Pat. 31	w	72	159	26,1
Pat. 32	w	69	165	15,1
Pat. 33	m	74	173	33,7
Pat. 34	m	70	168	24,8
Pat. 35	w	52	165	20,2
Pat. 36	w	65	158	17,6

Pat. 37	w	74	150	31,1
Pat. 38	m	73	185	26,6
Pat. 39	w	54	168	27,6
Pat. 40	m	32	185	33,9
Pat. 41	m	54	172	23,0
Pat. 42	w	64	150	26,2
Pat. 43	w	70	153	29,9
Pat. 44	m	57	184	25,4
Pat. 45	m	31	177	23,9
Pat. 46	m	58	175	30,7
Pat. 47	m	71	178	27,1
Pat. 48	m	76	173	29,1
Pat. 49	m	72	187	20,6
Pat. 50	w	63	165	18,4
Pat. 51	m	51	182	32,0
Pat. 52	m	52	184	32,8
Mittelwert	m/w	62,6	170,5	25,9
SD (+/-)	30/22	10,3	10,3	6,1
Min		31	150	15
Max		78	192	45

Tab. 3.1: Demographische Daten der untersuchten Patienten

3.2 Lungenfunktion

Untersucht wurden Patienten mit normaler Lungenfunktion und verschiedenen Lungenerkrankungen. Insgesamt wurden 10 Patienten mit normaler Lungenfunktion, 30 Patienten mit obstruktiver, 10 Patienten mit restriktiver und 2 Patienten mit gemischter Lungenerkrankung eingeschlossen. In Tabelle 3.2 werden die Ergebnisse der Bodyplethysmographie dargestellt.

	FEV ₁ (ml)	FEV ₁ (%Soll)	IVC (ml)	IVC (%Soll)	FEV ₁ /IVC (%)	TLC (%Soll)	RV (%Soll)	RAW (%Soll)	Lungenfunktions- störung
Pat. 1	1,1	49	2,3	85	46,6	142	238	102	obstruktiv
Pat. 2	0,8	34	2,4	84	32,2	142	238	99	obstruktiv
Pat. 3	0,7	22	1,7	42	39,0	135	307	241	obstruktiv
Pat. 4	0,9	47	2,5	110	36,0	97	101	234	obstruktiv
Pat. 5	1,4	42	2,6	60	53,2	85	137	139	obstruktiv
Pat. 6	3,0	115	3,8	104	79,9	103	101	65	normal
Pat. 7	2,6	75	4,0	88	64,1	93	109	73	obstruktiv
Pat. 8	2,0	64	2,2	53	89,9	59	71	138	restriktiv
Pat. 9	1,9	55	2,9	61	66,4	83	132	54	obstruktiv
Pat. 10	1,5	59	2,0	67	72,7	87	128	93	restriktiv
Pat. 11	0,8	23	7,5	48	36,2	101	211	337	obstruktiv
Pat. 12	1,4	54	2,1	70	63,7	101	162	159	obstruktiv
Pat. 13	1,1	30	3,7	81	28,5	152	300	189	obstruktiv
Pat. 14	0,7	32	1,9	69	37,9	143	264	239	obstruktiv
Pat. 15	0,5	17	1,0	25	52,4	163	387	307	obstruktiv
Pat. 16	3,3	76	4,7	83	70,0	93	125	64	normal
Pat. 17	1,0	38	2,9	77	36,4	135	229	235	obstruktiv
Pat. 18	0,6	25	1,5	56	38,0	93	166	247	obstruktiv
Pat. 19	2,2	80	2,8	76	80,5	77	84	88	restriktiv
Pat. 20	3,3	92	3,8	79	85,0	109	173	79	normal

Pat. 21	0,9	31	2,2	57	40,0	123	235	195	obstruktiv
Pat. 22	0,9	45	2,8	111	32,3	136	184	275	obstruktiv
Pat. 23	2,7	96	3,8	114	72,0	113	123	117	normal
Pat. 24	0,6	35	1,4	63	43,6	140	249	465	obstruktiv
Pat. 25	3,9	102	3,9	102	82,0	87	71	57	normal
Pat. 26	0,8	27,3	1,6	38,2	53,7	96,1	189	361	obstruktiv
Pat. 27	2,3	95	3,1	101	76,0	127	178	56	normal
Pat. 28	0,6	30	1,7	67	35,2	98	150	387	obstruktiv
Pat. 29	1,6	71	1,9	67	84,0	68	111	128	restriktiv
Pat. 30	0,7	25	2,9	79	23,8	138	236	189	obstruktiv
Pat. 31	0,8	43	1,6	65	51,0	101	158	452	obstruktiv
Pat. 32	1,5	66	2,6	94	55,9	134	203	135	obstruktiv
Pat. 33	2,3	81	2,7	70	85,4	64	62	63	restriktiv
Pat. 34	2,3	85	2,7	73	91,5	64	57	81	restriktiv
Pat. 35	2,6	97	3,0	95	84,4	92	93	73	normal
Pat. 36	0,9	47	2,7	105	35,6	116	144	243	obstruktiv
Pat. 37	1,7	112	2,0	105	81,0	84	76	108	normal
Pat. 38	2,8	83	3,3	71	85,2	62	55	77	restriktiv
Pat. 39	0,7	27	2,4	73	30,6	154	304	241	obstruktiv
Pat. 40	4,2	92	5,0	87	83,3	92	111	102	normal
Pat. 41	0,8	23,8	1,6	36,1	51,0	94,8	215	384	obstruktiv
Pat. 42	0,6	34	1,7	76	35,2	144	245	269	obstruktiv
Pat. 43	0,6	37	1,1	52	55,0	97	162	402	obstruktiv
Pat. 44	1,8	47	2,6	51	68,6	57	73	82	gemischt
Pat. 45	3,5	83	4,8	91	73,4	94	103	65	normal
Pat. 46	2,3	69	3,0	68	77,2	74	89	77	restriktiv
Pat. 47	2,3	70,8	2,2	49,6	104,0	k.A.	k.A.	k.A.	restriktiv
Pat. 48	1,7	61,2	2,0	52,8	84,3	k.A.	k.A.	k.A.	restriktiv
Pat. 49	1,7	47,9	2,8	58,9	59,4	k.A.	k.A.	k.A.	obstruktiv
Pat. 50	0,9	37	2,1	73	40,6	158	297	195	obstruktiv
Pat. 51	1,2	30	2,5	68	32,3	112	209	216	obstruktiv
Pat. 52	2,1	53	3,3	64	63,4	75	104	92	gemischt
Mittelwert	1,6	56,0	2,7	73,0	59,2	105,9	166,3	179,0	
SD (+/-)	1,0	26,6	1,1	20,6	21,2	29,0	79,0	115,5	
Min	0,5	17	1,0	25	23,8	57	55	54	
Max	4,2	115	7,5	114	104	163	387	465	

Tab. 3.2: Lungenfunktionsdaten der Patienten

3.3 Endospirometrie

Die durchschnittliche Zeit der Videoaufnahme betrug 84,62 Sekunden. Das längste Video wurde über 232 Sekunden aufgenommen, das kürzeste über 35 Sekunden.

3.3.1 Atemflusskurven

Es wurden unterschiedliche Formen der Atemflusskurve beobachtet. In den Abbildungen 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 und 3.5 werden unterschiedliche Flusskurven präsentiert. Patienten mit normaler Lungenfunktion und Patienten mit restriktiver und gemischter Lungenfunktionsstörung weisen meistens eine sinusförmige Flusskurve auf, während

bei Patienten mit obstruktiver Lungenfunktionsstörung unterschiedliche Formen der Flusskurven beobachtet werden können.



Abb. 3.1: Flusskurve Patient 40, normale Lungenfunktion

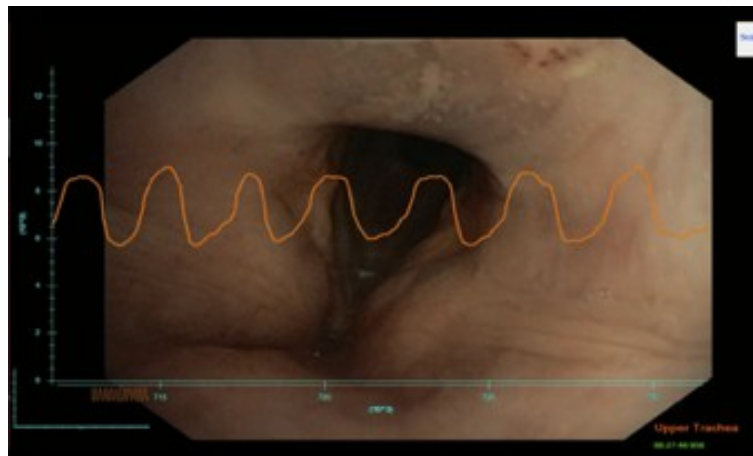


Abb. 3.2: Flusskurve Patient 46, restriktive Lungenfunktionsstörung



Abb. 3.3: Flusskurve Patient 44, gemischte Lungenfunktionsstörung

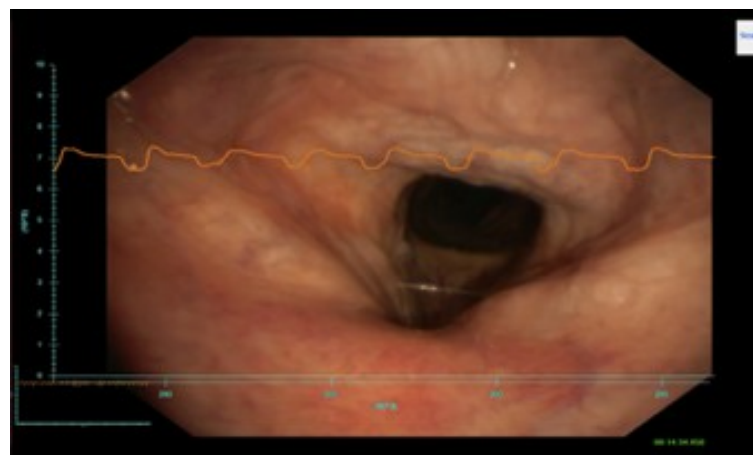


Abb. 3.4: Flusskurve Patient 3, obstruktive Lungenfunktionsstörung

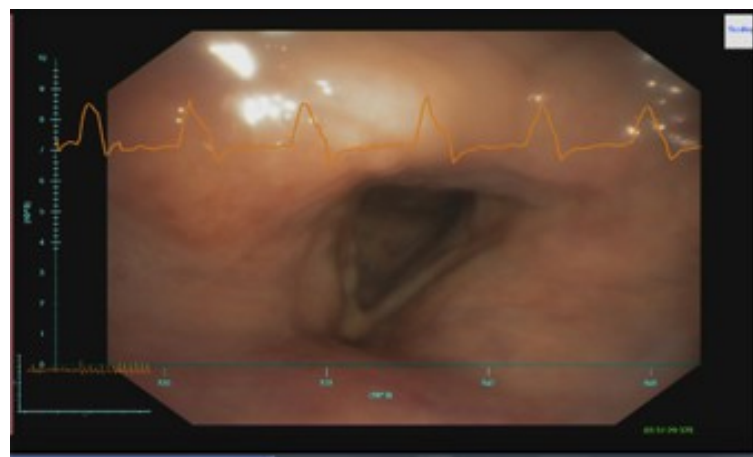


Abb. 3.5: Flusskurve Patient 15, obstruktive Lungenfunktionsstörung

3.3.2 Winkel und Fläche der Glottisöffnung

Bei der Betrachtung der Videos wurde bei allen Patienten eine atemsynchrone Stimmbandbewegung mit Abduktion der Stimmbänder bei der Inspiration und eine Adduktion der Stimmbänder bei der Expiration beobachtet. Bei jedem Patienten wurden jeweils fünf maximale und fünf minimale Winkel zwischen den Stimmbändern, jeweils bei der Inspiration und Expiration, gemessen. Tabelle 3.3 zeigt die Mittelwerte der inspiratorischen und expiratorischen Winkel sowie deren Differenz und Verhältnis.

	inspiratorischer Winkel (°)	expiratorischer Winkel (°)	Winkeldifferenz (°)	Winkelverhältnis
Pat. 1	45	25,69	19,3	1,75
Pat. 2	56,2	46,17	10,0	1,22
Pat. 3	70,2	66,6	3,6	1,05
Pat. 4	48	44,3	3,7	1,08
Pat. 5	60,6	43,8	16,8	1,38
Pat. 6	42,8	36,6	6,2	1,17
Pat. 7	40,8	36,6	4,2	1,11
Pat. 8	32,2	31,2	1,0	1,03
Pat. 9	43	35	8,0	1,23
Pat. 10	65,6	58,8	6,8	1,12
Pat. 11	60,6	27,8	32,8	2,18
Pat. 12	41	23,4	17,6	1,75
Pat. 13	46,2	25,8	20,4	1,79
Pat. 14	62,8	19,2	43,6	3,27
Pat. 15	66	35,4	30,6	1,86
Pat. 16	36,4	25,8	10,6	1,41
Pat. 17	41	21,2	19,8	1,93
Pat. 18	55,6	21,6	34,0	2,57
Pat. 19	30,8	15,6	15,2	1,97
Pat. 20	19	12,6	6,4	1,51
Pat. 21	34,8	29,4	5,4	1,18
Pat. 22	32,4	13,8	18,6	2,35
Pat. 23	65,2	59,2	6,0	1,10
Pat. 24	39,2	17,2	22,0	2,28
Pat. 25	53,6	29,8	23,8	1,80
Pat. 26	44,8	18,2	26,6	2,46
Pat. 27	44,4	35,2	9,2	1,26
Pat. 28	70,8	35,8	35,0	1,98
Pat. 29	28,4	18,8	9,6	1,51
Pat. 30	64	14,4	49,6	4,44
Pat. 31	46,4	29,6	16,8	1,57
Pat. 32	30,4	24,6	5,8	1,24
Pat. 33	49,6	18,4	31,2	2,70
Pat. 34	33,8	27,4	6,4	1,23
Pat. 35	50,2	40,4	9,8	1,24
Pat. 36	48	35,4	12,6	1,36
Pat. 37	37,6	34,6	3,0	1,09
Pat. 38	30,8	13,6	17,2	2,26
Pat. 39	45,2	22,6	22,6	2,00
Pat. 40	36,4	34,6	1,8	1,05
Pat. 41	52	22	30,0	2,36
Pat. 42	65,8	15,4	50,4	4,27
Pat. 43	47,6	41,2	6,4	1,16
Pat. 44	53,8	48	5,8	1,12
Pat. 45	55,8	48,2	7,6	1,16

Pat. 46	50,8	46,4	4,4	1,09
Pat. 47	38,8	34	4,8	1,14
Pat. 48	31,4	28,2	3,2	1,11
Pat. 49	32,8	27,4	5,4	1,20
Pat. 50	52,6	36,6	16,0	1,44
Pat. 51	36	18,2	17,8	1,98
Pat. 52	49	29	20,0	1,69
Mittelwert	46,5	30,8	15,7	1,7
SD (+/-)	12,3	12,4	12,4	0,8
Min	19,0	12,6	1,0	1,0
Max	70,8	66,6	50,4	4,4

Tab. 3.3: inspiratorische und expiratorische Winkel sowie deren Differenz und Verhältnis

Die maximale inspiratorische und minimale expiratorische Fläche der Glottisöffnung werden ebenfalls bei jedem Patienten jeweils fünfmal gemessen. Um die Vergleichbarkeit zwischen der inspiratorischen und expiratorischen Fläche der Glottisöffnung sicher zu stellen muss aufgrund der Abstandsänderung vom Bronchoskop zur Stimmbandebene bei der Atmung die expiratorische Fläche mittels Länge des rechten Stimmbands als Korrekturfaktor angeglichen werden. Da ein gleichbleibender Abstand des Bronchoskops zur Stimmbandebene zwischen den einzelnen Patienten nicht zu gewährleisten ist, sind die Absolutwerte interindividuell nicht vergleichbar. In der Analyse wird daher nur das Flächenverhältnis berücksichtigt. In der folgenden Tabelle werden die Mittelwerte der maximalen inspiratorischen und minimalen expiratorischen Fläche sowie das jeweilige Verhältnis dargelegt.

	inspiratorische Fläche (Pixel)	expiratorische Fläche (Pixel)	Flächenverhältnis
Pat. 1	21492,2	11203,9	1,9
Pat. 2	19250	14843,5	1,3
Pat. 3	35454,67	32501,7	1,1
Pat. 4	21445,4	20157,3	1,1
Pat. 5	21892,4	11076,0	2,0
Pat. 6	15175,9	10195,0	1,5
Pat. 7	16578,67	12683,2	1,3
Pat. 8	12534,33	9529,0	1,3
Pat. 9	19481	14391,6	1,5
Pat. 10	13579,67	6364,7	2,0
Pat. 11	14317,83	4395,8	3,2
Pat. 12	10538,17	3346,0	2,8
Pat. 13	21307	10164,7	2,1
Pat. 14	43499,17	11070,9	3,4
Pat. 15	21546,7	10735,4	2,0
Pat. 16	11478	5055,7	2,0
Pat. 17	16420,67	5899,2	2,7
Pat. 18	25218,88	6899,9	3,5
Pat. 19	14073,33	4988,5	2,6
Pat. 20	16043,83	8440,9	1,5
Pat. 21	12071,83	8460,1	1,4

Pat. 22	7721,167	2079,2	3,5
Pat. 23	9907	6888,3	1,4
Pat. 24	5360,167	2647,1	2,5
Pat. 25	9228,8	3633,9	2,5
Pat. 26	13756,4	4775,9	2,9
Pat. 27	15588,9	9597,9	1,6
Pat. 28	12140,3	5421,9	2,2
Pat. 29	6990,8	3956,1	1,8
Pat. 30	18275,7	2910,7	6,3
Pat. 31	11906,1	6071,2	2,0
Pat. 32	13428,6	9459,3	1,4
Pat. 33	10132,9	2510,2	4,0
Pat. 34	2638,2	1446,2	1,8
Pat. 35	13521,5	9374,5	1,4
Pat. 36	5825,8	3964,5	1,5
Pat. 37	6642	5374,9	1,3
Pat. 38	6876,2	1917,6	3,6
Pat. 39	4747	1996,3	2,4
Pat. 40	4549,4	3703,1	1,2
Pat. 41	9339,7	1071,8	8,7
Pat. 42	20209,4	1808,8	11,2
Pat. 43	7259,1	4817,9	1,5
Pat. 44	13240,3	7679,5	1,7
Pat. 45	15251,8	9162,2	1,7
Pat. 46	18139,7	11043,3	1,6
Pat. 47	8898,5	6221,4	1,5
Pat. 48	4475,40	3456,6	1,3
Pat. 49	8197,2	4046,1	2,0
Pat. 50	8294,1	4502,4	1,9
Pat. 51	9689,6	1452,4	6,7
Pat. 52	13243,5	5039,7	2,6
Mittelwert	13605,9	7123,7	2,5
SD (+/-)	7173,0	5385,6	1,9
Min	2638,2	1071,8	1,1
Max	37931,8	32501,7	11,2

Tab. 3.4: Inspiratorische und expiratorische Fläche sowie das jeweilige Verhältnis

3.4 Vergleich der Glottisweite in unterschiedlichen Patienten- gruppen

Alle Parameter der Glottisweite (inspiratorischer und expiratorischer Winkel, Winkeldifferenz, -verhältnis sowie Flächenverhältnis) unterscheiden sich zwischen den Geschlechtern ($p > 0,211$) nicht. Gruppiert man die Patienten nach ihrer Lungenfunktion, unterscheiden sich die Gruppen hinsichtlich Alter, Größe und BMI untereinander nicht (siehe Tabelle 3.5). Wir vergleichen die Öffnungswinkel und -flächen bei Patienten mit normaler Lungenfunktion und mit obstruktiver, restriktiver sowie gemischter Lungenfunktionsstörung miteinander. Die Ergebnisse werden in folgenden Unterkapiteln präsentiert.

	Mittelwert (Bereich)				p
	normal n=10	obstruktiv n=30	restriktiv n=10	gemischt n=2	
Alter (Jahre)	54,2 (31 - 78)	64,1 (50 - 72)	68 (56 - 76)	54,5 (52 - 57)	0,053
Größe (cm)	174,5 (150 - 192)	167,5 (150 - 187)	172,7 (165 - 185)	184 (184 - 184)	0,057
BMI (kg/m ²)	26,9 (17,6 - 36,0)	24,6 (15 - 45)	28,0 (19,5 - 33,7)	29,1 (25,4 - 32,8)	0,118

Tab. 3.5: Alter, Gewicht und BMI bei Patienten mit unterschiedlichen Lungenfunktion

3.4.1 Vergleich der Öffnungswinkel

In den Abbildungen 3.6 bis 3.9 wird der Vergleich des Öffnungswinkels zwischen unterschiedlichen Patientengruppen präsentiert. Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung weisen einen signifikant größeren inspiratorischen Winkel und eine signifikant größere Winkeldifferenz im Vergleich zu Patienten mit restriktiver Lungenerkrankung auf (siehe Abbildung 3.6 und 3.9). Außerdem zeigen obstruktive Patienten in Gegenüberstellung zu Patienten mit normaler Lungenfunktion ein signifikant größeres Winkelverhältnis (siehe Abbildung 3.9).

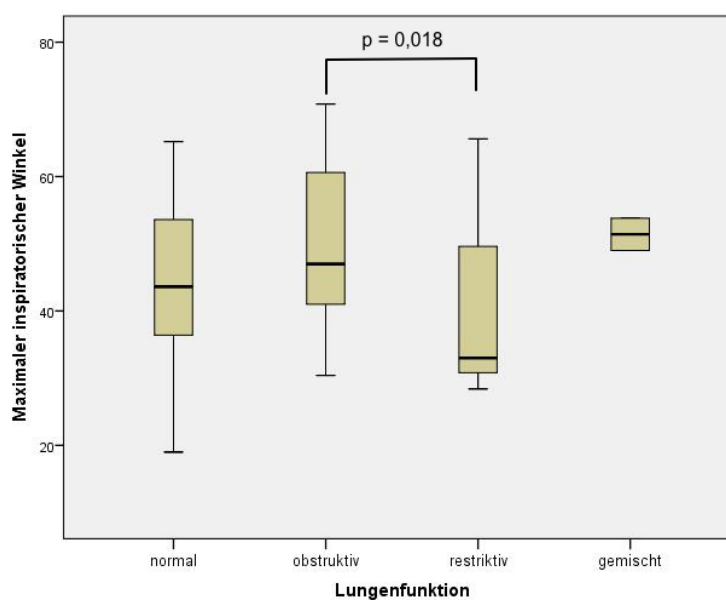


Abb. 3.6: Maximaler Winkel bei Patienten mit unterschiedlicher Lungenfunktion

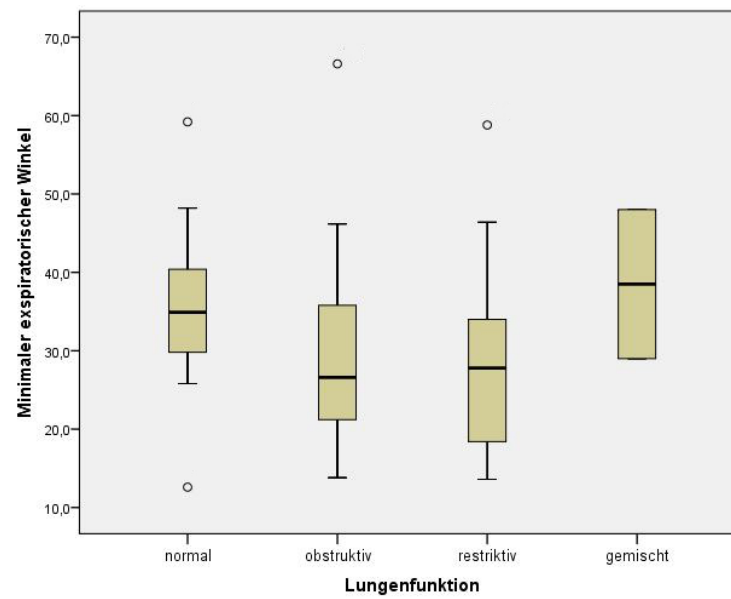


Abb. 3.7: Minimaler Winkel bei Patienten mit unterschiedlicher Lungenfunktion

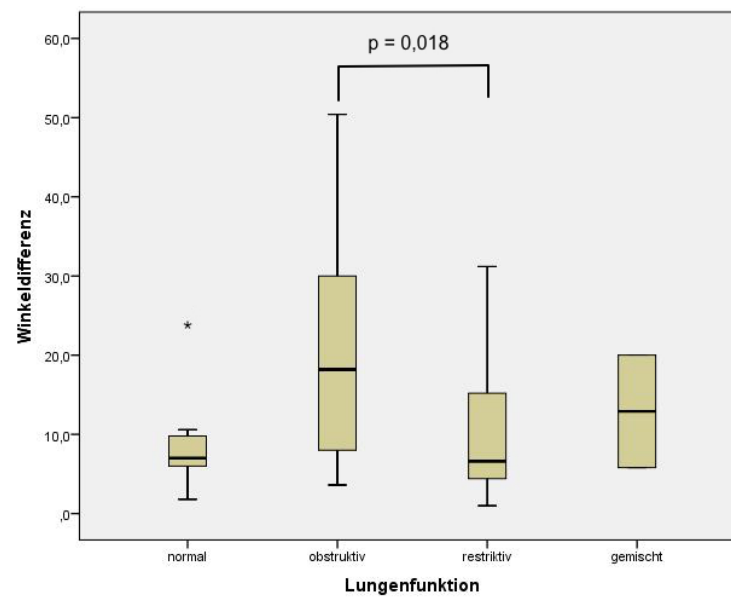


Abb. 3.8: Winkeldifferenz bei Patienten mit unterschiedlicher Lungenfunktion

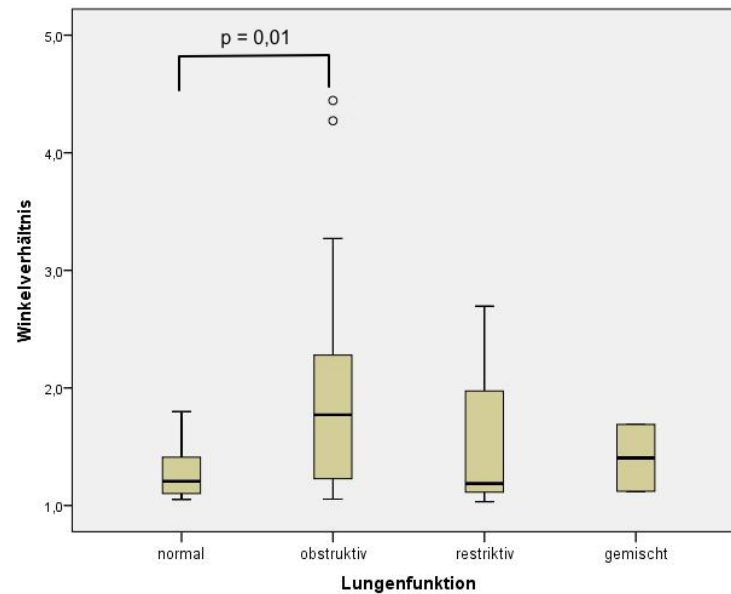


Abb. 3.9: Winkelverhältnis bei Patienten mit unterschiedlicher Lungenfunktion

3.4.2 Vergleich der Öffnungsfläche

Auch bei dem Verhältnis zwischen inspiratorischer und expiratorischer Fläche weisen obstruktive Patienten signifikant größere Werte im Vergleich zu Patienten mit normaler Lungenfunktion auf (siehe Abbildung 3.10).

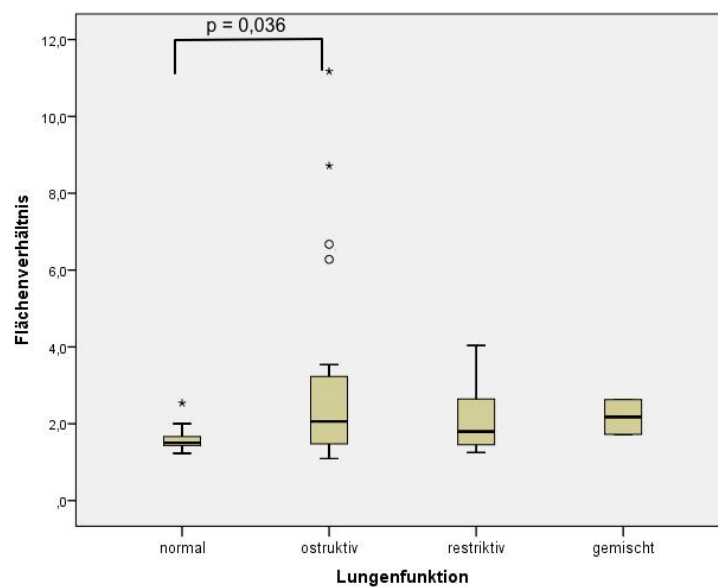


Abb. 3.10: Flächenverhältnis bei Patienten mit unterschiedlicher Lungenfunktion

3.5 Korrelation zwischen Glottisweite und Lungenfunktionsparametern

Tabelle 3.6 fasst die Korrelation zwischen Glottisweite und Lungenfunktionsparametern zusammen. Eine starke negative Korrelation besteht zwischen Winkeldifferenz und FEV_1 (%Soll) ($r = -0,53$). Zwischen Winkeldifferenz und FEV_1/IVC konnte ein mittelstarker umgekehrter Zusammenhang ($r = -0,48$) belegt werden. Eine mittelstarke positive Korrelation ließ sich außerdem zwischen Winkeldifferenz und RV (%Soll) sowie R_{AW} (%Soll) (r jeweils 0,43 und 0,40) nachweisen. Der inspiratorische Winkel zeigt einen mittelstarken umgekehrten Zusammenhang zu FEV_1 (%Soll) ($r = -0,42$) und FEV_1/IVC ($r = -0,38$). Zwischen Winkelverhältnis und FEV_1 (%Soll) sowie FEV_1/IVC kann ebenfalls eine mittelstarke negative Korrelation ($r = -0,46$ bzw. $-0,40$) belegt werden. Mit dem Flächenverhältnis weist die FEV_1 (%Soll) einen mittelstarken umgekehrten Zusammenhang auf ($r = -0,45$ und $-0,39$). Zwischen Flächenverhältnis und IVC (%Soll), FEV_1/IVC und RV (%Soll) ließ sich eine schwache Korrelation nachweisen ($r = -0,28$, $-0,29$ und $0,29$). Alle Korrelationen mit Korrelationskoeffizient $\geq 0,4$ werden in den nächsten Unterkapiteln als Streudiagramme mit den entsprechenden Regressionsgeraden graphisch abgebildet (siehe Kapitel 3.5.1 bis 3.5.4).

			FEV_1 (%Soll)	IVC (%Soll)	FEV_1/IVC	TLC (%Soll)	RV (%Soll)	R_{AW} (%Soll)
Spearman-Rho	Maximaler Winkel	Korrelationskoeffizient	-0,42	-0,21	-0,38	0,24	0,27	0,24
		Sig. (2-seitig)	0,002	0,14	0,007	0,10	0,06	0,10
	Minimaler Winkel	Korrelationskoeffizient	0,16	0,05	0,11	-0,13	-0,20	-0,20
		Sig. (2-seitig)	0,29	0,71	0,46	0,38	0,17	0,16
	Winkeldifferenz	Korrelationskoeffizient	-0,53	-0,24	-0,48	0,35	0,43	0,40
		Sig. (2-seitig)	<0,001	0,10	<0,001	0,01	0,002	0,004
	Winkelverhältnis	Korrelationskoeffizient	-0,46	-0,20	-0,40	0,30	0,39	0,38
		Sig. (2-seitig)	<0,001	0,16	0,005	0,03	0,006	0,007
	Flächenverhältnis	Korrelationskoeffizient	-0,39	-0,28	-0,29	0,11	0,23	0,29
		Sig. (2-seitig)	0,005	0,05	0,04	0,45	0,12	0,04

Tab. 3.6: Korrelation zwischen Glottisweite und Lungenfunktionsparametern

3.5.1 Glottisweite und FEV₁

In den folgenden Streudiagrammen werden die Korrelationen zwischen Stimmbandweite und FEV₁ (%Soll) mit den entsprechenden Regressionsgeraden dargestellt (siehe Abbildung 3.11 bis 3.13). Besonders deutlich korrelierte eine geringere FEV₁ (%Soll) mit einer größeren Winkeldifferenz. Außerdem zeigt sich, dass der maximale Winkel und das Winkelverhältnis umso größer werden, je kleiner der FEV₁ (%Soll) ist.

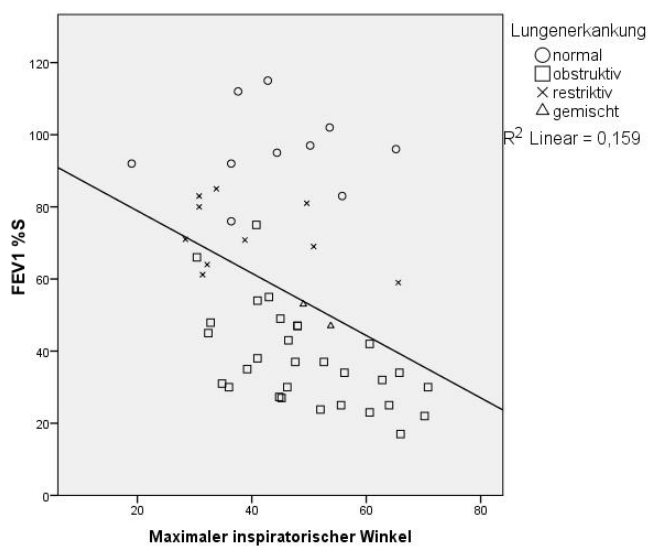


Abb. 3.11: Korrelation zwischen FEV₁ (%Soll) und maximalem Winkel

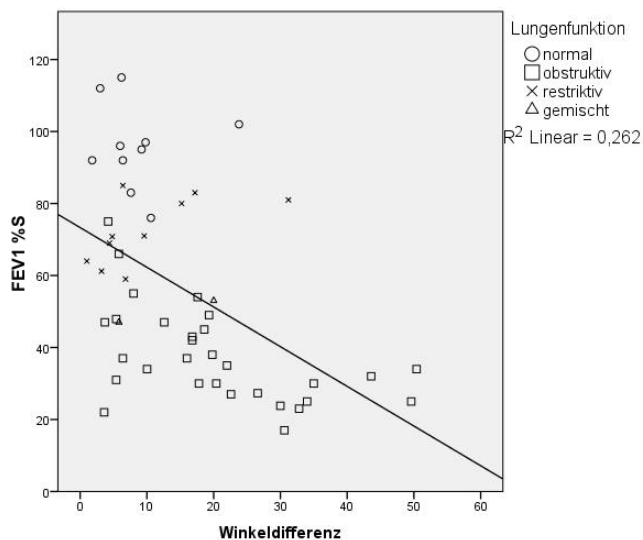


Abb. 3.12: Korrelation zwischen FEV₁ (%Soll) und Winkeldifferenz

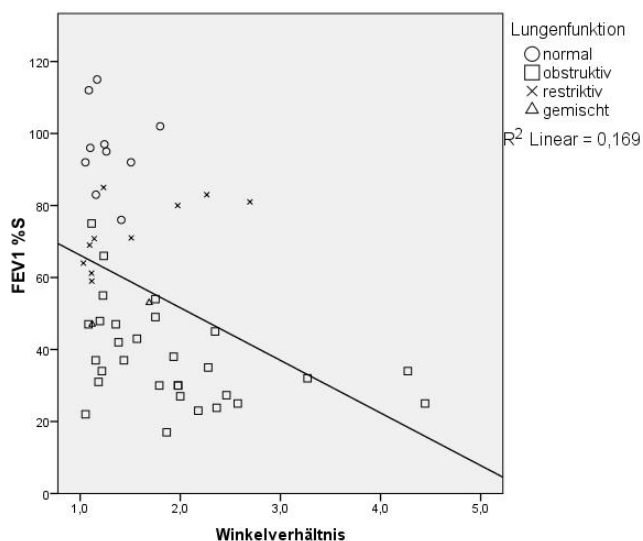


Abb. 3.13: Korrelation zwischen FEV_1 (%Soll) und Winkelverhältnis

3.5.2 Glottisweite und FEV_1/IVC

FEV_1/IVC zeigt einen mäßigen Zusammenhang zur Winkeldifferenz und zum Winkelverhältnis (siehe Abbildung 3.14 und 3.15). Je größer das FEV_1/IVC -Verhältnis, spricht je obstruktiver der Patient ist, desto geringer sind die Winkeldifferenz und das Winkelverhältnis.

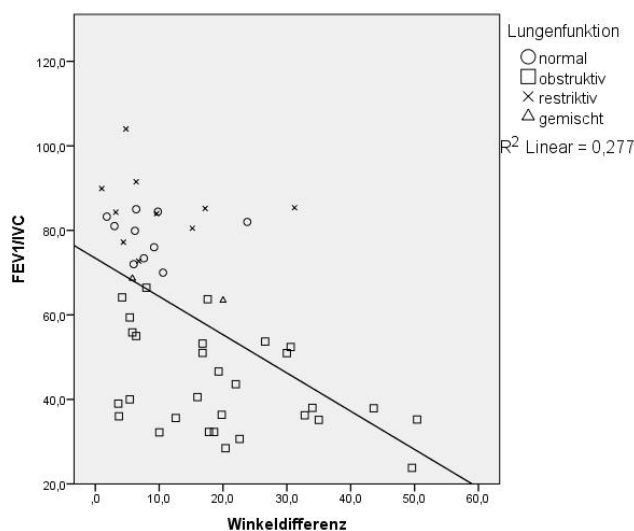


Abb. 3.14: Korrelation zwischen FEV_1/IVC und Winkeldifferenz

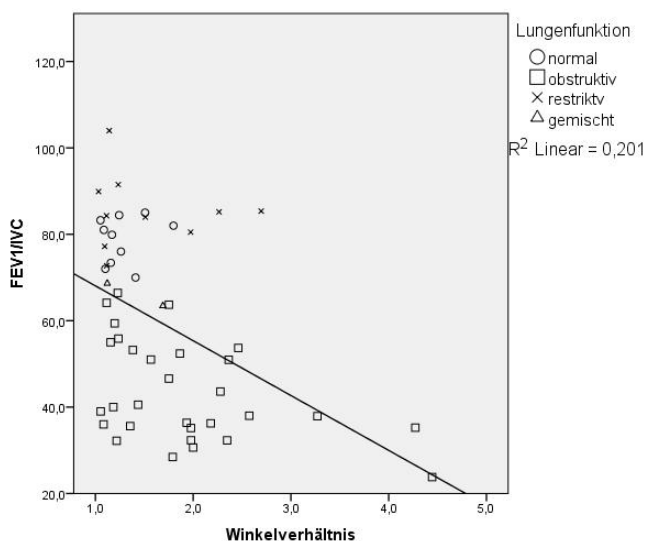


Abb. 3.15: Korrelation zwischen FEV₁/IVC und Winkelverhältnis

3.5.3 Glottisweite und RV

Ein mittelstarker Zusammenhang kann zwischen dem RV als Maß der Überblähung und der Winkeldifferenz nachgewiesen werden. Abbildung 3.16 zeigt, dass je größer das RV ist, bzw. je überblähter der Patient ist, desto größer ist auch die Winkeldifferenz.

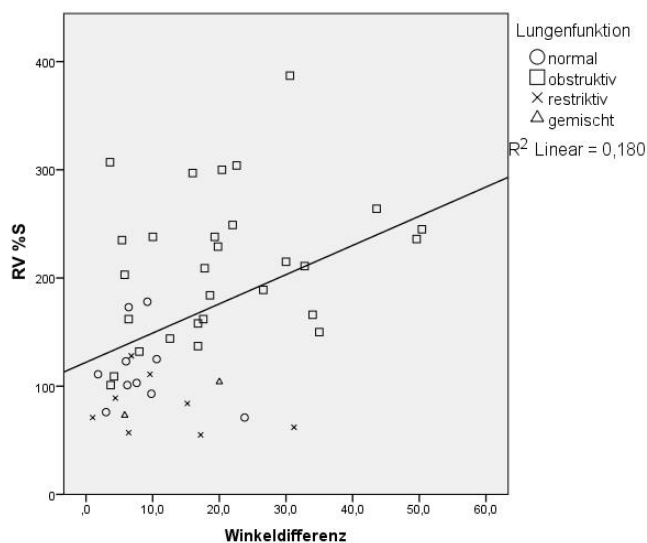


Abb. 3.16: Korrelation zwischen RV (%Soll) und Winkeldifferenz

3.5.4 Stimmbandweite und RAW

Auch der Atemwegswiderstand RAW weist wie der FEV₁/IVC eine mittelstarke Korrelation zu der Winkeldifferenz auf. Hier zeigt sich ebenfalls, dass die Winkeldifferenz umso größer wird, je obstruktiver der Patient ist (siehe Abbildung 3.17).

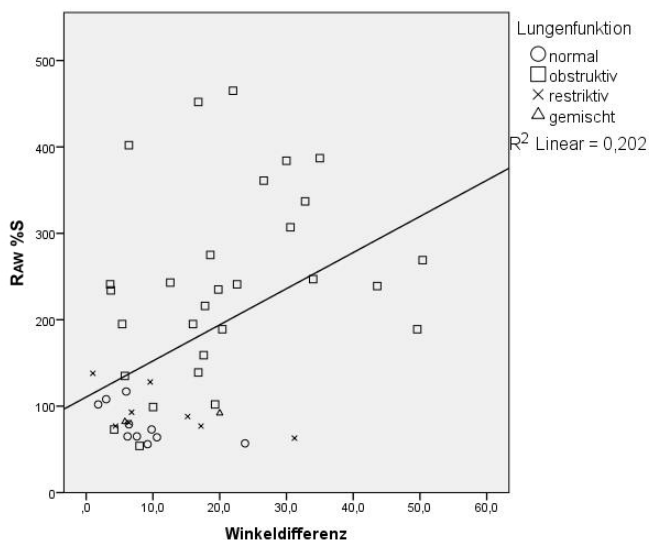


Abb. 3.17: Korrelation zwischen RAW (%Soll) und Winkeldifferenz

3.6 Verhältnis der Inspirations- zu Expirationszeit

Wir postulieren, dass eine größere maximale Glottisöffnung durch kürzere Inspirationszeit, sprich niedriges Verhältnis der Inspirations- zu Expirationszeit (I:E-Verhältnis) bedingt ist. Zur Überprüfung der Hypothese wurde bei jedem Patienten das I:E-Verhältnis in fünf Atemzyklen gemessen. Der Durchschnitt der fünf Messungen wird in Tabelle 3.7 präsentiert. Der Mittelwert im Gesamtkollektiv beträgt 0,7.

	I:E-Verhältnis
Pat. 1	0,5
Pat. 2	0,6
Pat. 3	0,4
Pat. 4	0,7
Pat. 5	0,5
Pat. 6	0,7
Pat. 7	0,9
Pat. 8	0,7
Pat. 9	0,7
Pat. 10	0,5

Pat. 11	0,6
Pat. 12	0,8
Pat. 13	0,4
Pat. 14	0,5
Pat. 15	0,4
Pat. 16	0,9
Pat. 17	0,7
Pat. 18	0,3
Pat. 19	0,7
Pat. 20	0,7
Pat. 21	0,4
Pat. 22	0,3
Pat. 23	0,9
Pat. 24	0,3
Pat. 25	1,0
Pat. 26	0,3
Pat. 27	0,7
Pat. 28	0,5
Pat. 29	1,0
Pat. 30	0,5
Pat. 31	0,5
Pat. 32	0,9
Pat. 33	0,6
Pat. 34	0,9
Pat. 35	0,9
Pat. 36	0,6
Pat. 37	0,8
Pat. 38	1,0
Pat. 39	0,4
Pat. 40	1,0
Pat. 41	0,2
Pat. 42	0,6
Pat. 43	0,6
Pat. 44	0,8
Pat. 45	1,0
Pat. 46	0,9
Pat. 47	0,8
Pat. 48	1,0
Pat. 49	0,6
Pat. 50	0,8
Pat. 51	0,5
Pat. 52	0,8
Mittelwert	0,7
SD (+/-)	0,2
Min	0,2
Max	1,0

Tab. 3.7: Verhältnis zwischen Inspirations- und Expirationszeit (I:E-Verhältnis)

Das I:E-Verhältnis weist eine starke lineare Korrelation mit der FEV₁ (%Soll) und RV (%Soll) auf. Abbildungen 3.18 und 3.19 zeigen, dass je niedriger die FEV₁ (%Soll) oder je höher das RV (%Soll), desto kürzer ist die relative Inspirationszeit zugunsten längerer Expirationszeit. Die Hypothese, dass eine größere maximale Glottisöffnung mit längerer relativer Inspirationszeit zusammenhängt, konnte in unserem Kollektiv jedoch nicht nachgewiesen werden (siehe Abbildung 3.20). Wir versuchten eine

Approximation durch ein Polynom, aber selbst mit einem Polynom dritten Grades konnte lediglich eine schwache Korrelation mit R^2 von 0,355 erreicht werden (siehe Abbildung 3.21).

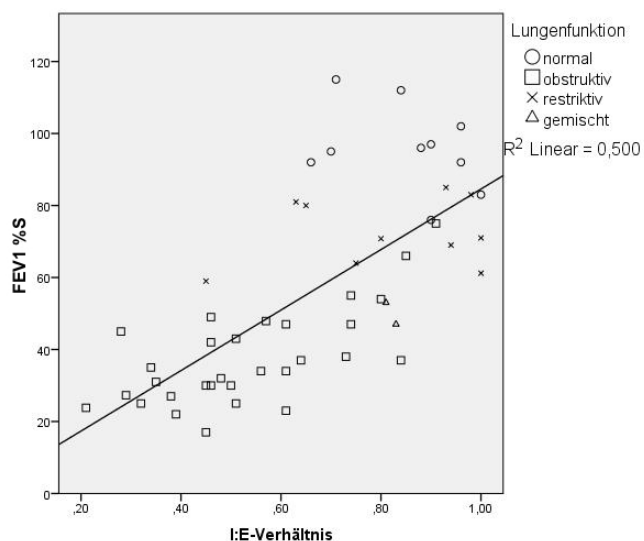


Abb. 3.18: Korrelation zwischen FEV₁ (%Soll) und I:E-Verhältnis

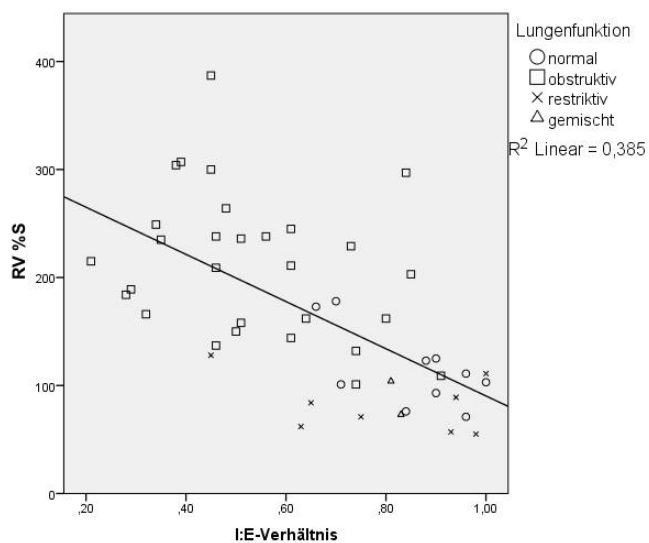


Abb. 3.19: Korrelation zwischen RV (%Soll) und I:E-Verhältnis

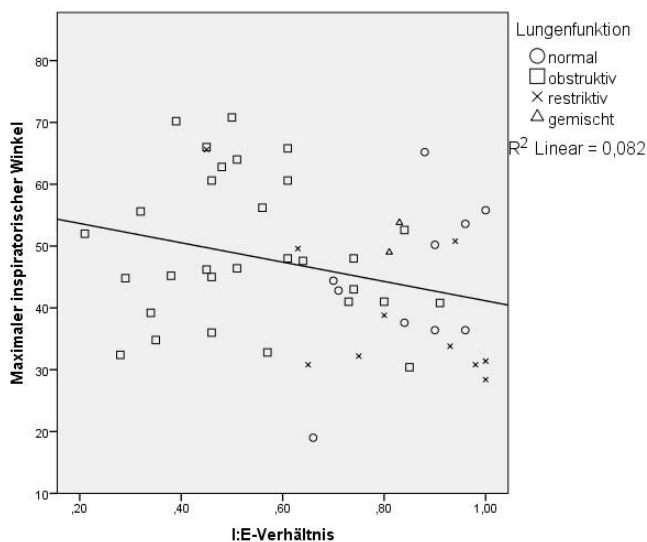


Abb. 3.20: Korrelation zwischen maximalem Winkel und I:E-Verhältnis mit linearer Regression

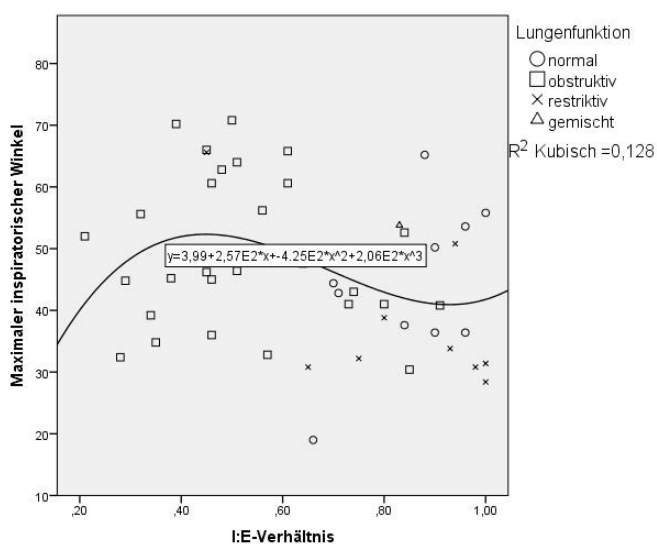


Abb. 3.21: Korrelation zwischen maximalem Winkel und I:E-Verhältnis mit kubischer Regression

3.7 Glottisweite und Atemfluss bei Patienten mit unterschiedlichen Lungenerkrankungen

Während der Winkel- und Flächenmessung fiel eine Phasenverschiebung unterschiedlichen Ausmaßes zwischen Stimmbandbewegung und Atemfluss auf. Exemplarisch werden in folgenden Abbildungen (Abbildung 3.22 bis 3.25)

Kurvenverläufe der Stimmbandwinkel und Öffnungsfläche sowie Atemfluss, aufgetragen gegen die Zeit, sowohl bei einem Patienten mit normaler Lungenfunktion (Patient 40) als auch bei Patienten mit unterschiedlichen Lungenfunktionsstörungen. In Abbildung 3.23 wird der Kurvenverlauf eines Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung (Patient 15), in Abbildung 3.24 mit restriktiver Lungenerkrankung (Patient 10) dargestellt. Abbildung 3.25 zeigt der Kurvenverlauf bei einem Patienten mit gemischter Lungenerkrankung (Patient 44).

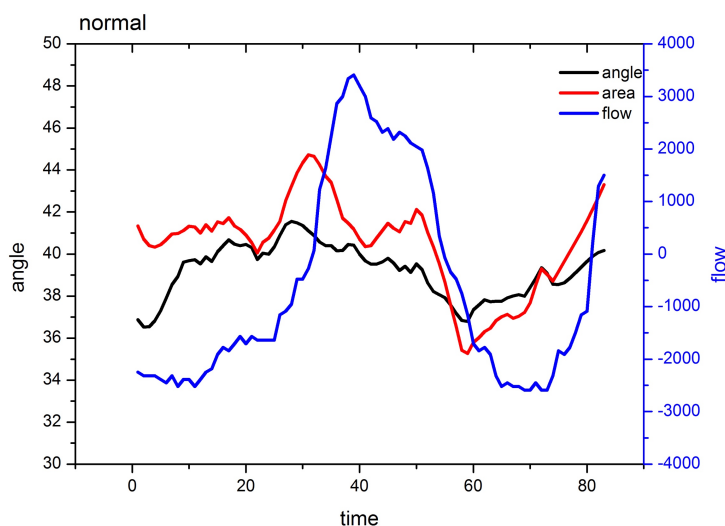


Abb. 3.22: Winkel, Öffnungsfläche und Atemfluss bei normaler Lungenfunktion

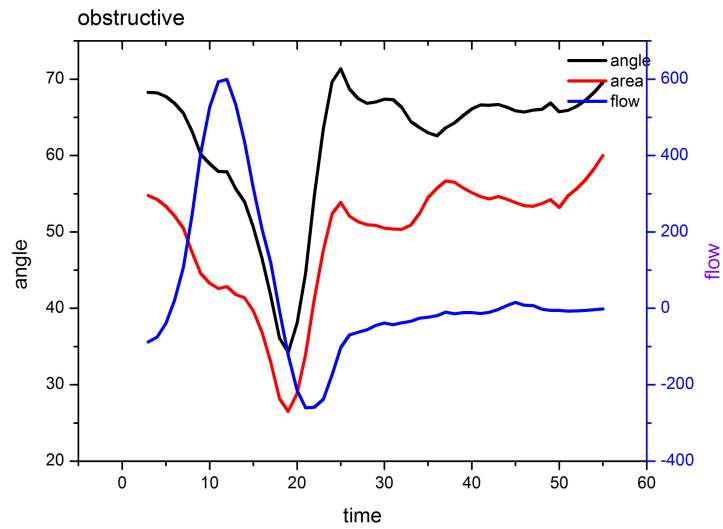


Abb. 3.23: Winkel, Öffnungsfläche und Atemfluss bei obstruktiver Lungenerkrankung

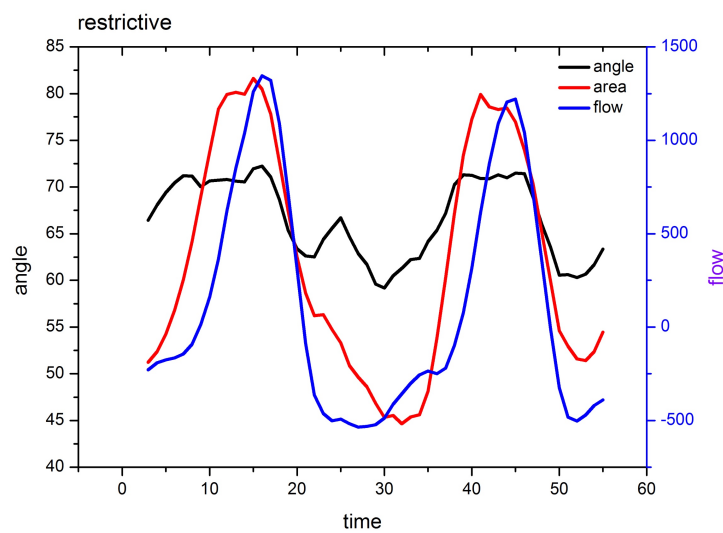


Abb. 3.24: Winkel, Öffnungsfläche und Atemfluss bei restriktiver Lungenerkrankung

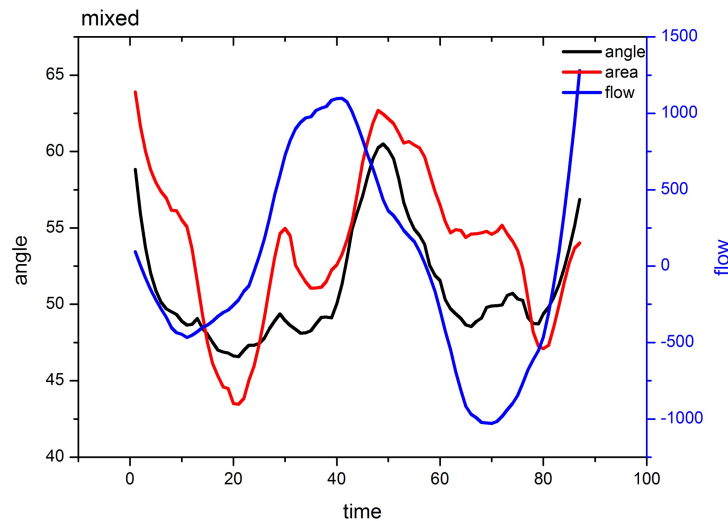


Abb. 3.25: Winkel, Öffnungsfläche und Atemfluss bei gemischter Lungenerkrankung

Der zeitliche Verlauf der Stimmbandbewegung war von Patient zu Patient unterschiedlich. Bei allen Patienten ließ sich eine Phasenverschiebung in unterschiedlichem Ausmaß nachweisen. Bei dem Patienten mit gemischter Ventilationsstörung geht der Fluss der Stimmbandabduktion bei der Inspiration bzw. Stimmbandadduktion bei der Expiration voraus. Bei allen anderen Patienten geht die atemsynchrone Stimmbandbewegung dem Fluss voraus. Am ausgeprägtesten findet sich eine Phasenverschiebung bei dem Patienten mit obstruktiven Ventilationsstörung. Die Kurven waren jedoch tendenziell bei allen Patienten gleichläufig. Wir beobachten außerdem, dass die Stimmbandwinkel und Glottisfläche eine ähnliche Kurvenform wie der Fluss aufweisen.

3.8 Glottisweite und Atemfluss bei einem Patienten mit VCD

Es zeigt sich, dass die Stimmbandwinkel und Glottisfläche sowohl inspiratorisch als auch expiratorisch eine sehr breite Streuung aufweisen. Aus dem Grund halten wir absolute Werte der Stimmbandöffnungswinkel und -fläche für keinen guten Parameter, um die Relevanz und Schweregrad einer VCD zu definieren. Abbildung 3.26 zeigt den zeitlichen Kurvenverlauf der Stimmbandwinkel und Öffnungsfläche sowie Atemfluss bei

einem Patienten mit klinischen Symptomen einer VCD. Hier zeigt sich eine komplette Phasenverschiebung zwischen der Stimmbandbewegung und dem Atemfluss.

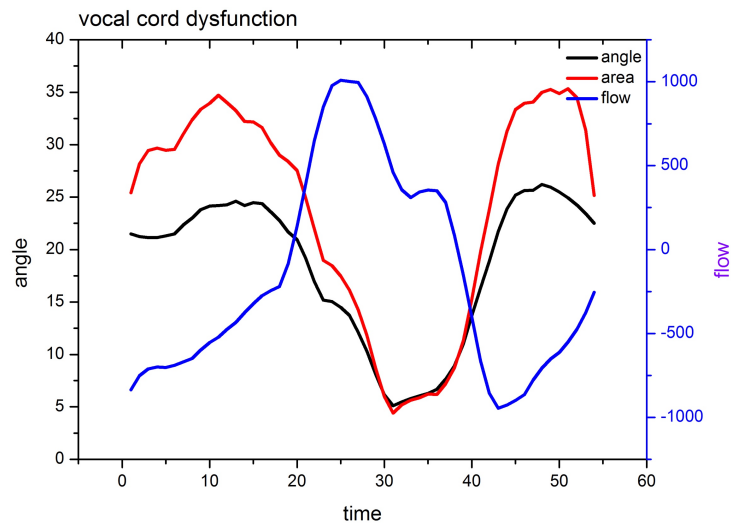


Abb. 3.26: Winkel, Öffnungsfläche und Atemfluss bei einem Patienten mit VCD

4. Diskussion

4.1 Endospirometrie

Die Kombination aus einer Videoendoskopie und Spirometrie durch ein Mundstück am Pneumotachograph ist eine wenig invasive und einfache Methode, um den Zusammenhang zwischen Stimmbandbewegung Atemgasfluss in Echtzeit zu evaluieren.

Die Laryngoskopie gilt bisher als Standardmethode für die Inspektion des Kehlkopfs. Dabei wird die Beweglichkeit der Stimmlippen beurteilt. In der Phoniatrie und respiratorische Pädaudiologie hat sich die Laryngo-Stroboskopie zur Beurteilung der phonatorische Beweglichkeit der Stimmlippen etabliert (Sataloff et al. 1991). Dabei werden die Stimmbänder mit einer Folge kurzer Lichtblitze beleuchtet. Die Frequenz wird an die Schwingungsfrequenz der Stimmbänder phasenversetzt angepasst und es erscheinen die Stimmlippenbewegungen wie in Zeitlupe. Die Schwingungsverläufe der Stimmlippen lassen sich so genau beurteilen. Woo und Huang et al. haben die Kehlkopfbewegung während der Ruheatmung mittels Videostroboskopie aufgezeichnet und diese analysiert (Woo 1996, Huang et al. 2014). Aufgrund fehlender Aufzeichnung des Atemflusses war die Beurteilung einer Abhängigkeit von Kehlkopfbewegung und Atemphase bzw. Atemtiefe dabei nicht möglich.

In mehreren Studien (Higenbottam 1980, Brancatisano et al. 1983, Collett et al 1983, England et al. 1982) konnte durch die Kombination von Videolaryngoskopie und synchroner Aufzeichnung des Atemflusses eine valide Analyse der atemabhängigen Kehlkopfbewegung erreicht werden. Die Untersuchung wurde in allen Studien von den Probanden gut toleriert, es wurde von keinen schwerwiegenden Komplikationen berichtet. Dies deckt sich mit unserer Erfahrung: Die Untersuchung von insgesamt 56 eingeschlossenen Patienten war bei lediglich vier Patienten nicht durchführbar, Komplikationen sind ebenfalls nicht aufgetreten. Mit einer durchschnittlichen Aufzeichnungsdauer von 1,41 Minuten war die zeitliche Belastung der Untersuchung sehr gering. Bei mehreren Patienten begann die Aufzeichnung erst einige Minuten nach Untersuchungsbeginn, da insbesondere zu Beginn der Untersuchung

unregelmäßige Bewegungen des Kehlkopfs, Schluckbewegungen, Husten und Würgen auftraten. Nach einer Gewöhnungsphase wurden atemsynchrone Bewegungen des Kehlkopfs sichtbar und eine ausreichende Analyse war möglich. Die Gewöhnungsphase erstreckte sich über wenige Atemzyklen. Somit war trotz erforderlicher Gewöhnungsphase die Untersuchung mit keinem größeren zeitlichen Aufwand verbunden, wenn man bedenkt, dass die eigentliche Bronchoskopie ca. 15 Minuten in Anspruch nahm, sofern Biopsien erfolgten sogar länger.

4.2 Atemflusskurven

In unserer Studie wurden, wie bei jeder Spirometrie, mehrere charakteristische Formen von Atemflusskurven beobachtet. Patienten mit normaler Lungenfunktion und restriktiver Ventilationsstörung wiesen meist einen gleichmäßigen, fast sinuskurvenförmigen Signalverlauf auf, während die Kurvenform bei Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung heterogen ist. Oft zeigt sich ein frühexpiratorischer Abfall des Flusses in der Expirationsphase. Dies fand sich im Lungenfunktionstest mit Fluß-Volumenkurve gewöhnlich als Folge des Atemwegskollapses, insbesondere bei forcierter Expiration. In unserem Patientenkollektiv war der frühexpiratorische Flussabfall auch in Ruheatmung zu beobachten. Das Phänomen des expiratorischen Flussabfalls wurde in geringerem Maß aber auch bei Patient 33, der eine restriktive Ventilationsstörung aufwies, beobachtet. Bei dem Patienten wurde außerdem eine starke Adduktion der Stimmbänder während der Expiration registriert – dies ist ungewöhnlich. In beiden Fällen ging dem Flussabfall eine Adduktion der Stimmbänder voraus. Es ist deshalb anzunehmen, dass die Form der Flusskurve nicht nur mit der Dynamik der intrathorakalen Atemwege, sondern auch mit der Bewegung der Stimmbänder zusammenhängt.

Mehrere Studien registrieren neben dem Atemfluss die Atemvolumina (Brancatisano et al. 1983, England et al. 1982, England und Bartlett 1982). Die Registrierung des Volumens hat den Vorteil, dass ein Vergleich der Glottisöffnung bei verschiedenen Tidalvolumina erfolgen kann. Mit unserem Messverfahren könnte dieses Signal durch mathematische Integration des Flußsignales erreicht werden. Dies könnte in Echtzeit geschehen, oder durch nachprozessieren der gespeicherten Rohdaten.

4.3 Messung der Glottisweite

Mittels einer speziell entwickelten Software konnte das Video Frame für Frame angeschaut werden. Die maximalen Inspirations- und minimalen Expirationswinkel wurden durch Markierung der Eckpunkte automatisch berechnet. Die Markierung der Eckpunkte wurde manuell durchgeführt, dadurch könnte es zu gewissen Schwankungen der Winkel und Flächen kommen. Das Verfahren erschien uns dennoch genauer als die reine Computerbildanalyse. Letztere hatten wir nach Vorversuchen aufgegeben. Der Kontrast der Videobilder hatte sich als unzureichend für die Bildanalyseprogramme erwiesen, die uns zur Verfügung standen. Die Markierung der Eckpunkte wurde durch dieselbe Person durchgeführt, so dass ein Untersucher-Bias minimiert werden konnte.

Die Auswahl der Frames, die der maximalen und minimalen Winkel entsprachen, erfolgte ebenfalls manuell. Auch dadurch kann eine geringe Ungenauigkeit der Werte zustande kommen. Bei einer Aufzeichnungsrate von 25 Bildern pro Sekunde ist der Fehler aber wohl vernachlässigbar gering. Diese Ungenauigkeit ließe sich vermeiden, wenn ein Highspeed-Videosystem zur Verfügung stünde und in jedem einzelnen Frame die Winkel gemessen würden. Wir halten die angewandte Methode für ausreichend, um die Fragestellung zu beantworten.

Dass eine höhere Genauigkeit erzielt werden könnte, hat kürzlich eine andere Arbeitsgruppe gezeigt. Jeffrey Kuo et al. haben eine Methode entwickelt, bei dem die Videolaryngoskopiebilder mittels eines automatisierten Stimmbänderkennungssystems analysiert werden (Jeffrey Kuo et al. 2013). Das Video wird mit einem starren Laryngoskop aufgenommen und im AVI-Format mit 30 Frames pro Sekunde gespeichert. Nach einer speziellen Bildbearbeitungstechnik wählt das System mittels mathematischer Algorithmen die Bilder mit maximaler sowie minimaler Glottisöffnung automatisch aus. Eine untersuchungsbedingte Unschärfe in den Videos konnte in der publizierten Studie durch die Bildbearbeitungstechnik korrigiert werden. So wurden insgesamt 170 Laryngoskopie-Videos mit einer maximalen Länge von 144 Sekunden mit einer Treffsicherheit von 96% analysiert. Das System benötigte für die Auswahl maximal 14,43 Sekunden. Ein Vergleich der Effektivität und Treffsicherheit mit einer manuellen Analyse erfolgte in dieser Studie jedoch nicht.

Die Analyse wurde von der gleichen Arbeitsgruppe in einer anderen Publikation erweitert (Huang et al. 2014). Die Videos wurden ebenfalls mit 30 Frames pro Sekunde aufgenommen. Hier wurde in jedem 15. Frame die Fläche der Glottisöffnung gemessen und gegen die Zeit aufgetragen, in der Literatur auch als glottal area waveform (GAW) bekannt (Woo 1996). Die automatisierte Messung der Glottisöffnungsfläche und die Erstellung der GAW ermöglichen eine zeiteffektive Analyse der Laryngoskopie-Videos. Die Messung der Glottisöffnungsfläche alle 0,5 Sekunden ergibt einen präzisen Kurvenverlauf. Im klinischen Alltag lassen sich durch den Vergleich der GAW im Verlauf einer Erkrankung Therapieerfolge besser quantifizieren.

In unserer Studie zeigte sich eine geringe intraindividuelle Variabilität der maximalen inspiratorischen und minimalen expiratorischen Glottisöffnungswinkel, die für eine gute Validität der Messungen spricht. Die interindividuelle Variabilität war deutlich stärker ausgeprägt.

Mehrere Arbeitsgruppen haben die Glottisöffnung durch Messung des Abstands zwischen den Stimmbändern am Aryknorpel quantifiziert (Brancatisano et al. 1983, Higenbottam 1980). Der Abstand ändert sich jedoch bei wechselndem Abstand zwischen dem distalen Bronchoskopende und der Stimmbandebene, so dass hier ein Korrekturfaktor notwendig ist.

Bei der Messung der Winkel zwischen beiden Stimmbändern ist eine Korrektur trotz wechselndem Abstand nicht notwendig. Eine Ungenauigkeit der Winkelmessung entsteht nur dann, wenn sich die Ebene der Glottisöffnung gegenüber dem Bronchoskops in ihrem Sichtwinkel ändert. Daher musste während der Videoaufnahme stets auf einen anterograden Sichtwinkel auf die Glottisebene geachtet werden.

Bei der Messung der Öffnungsfläche hingegen ist der wechselnde Abstand zwischen dem distalen Bronchoskopende und Stimmbandebene relevant. Damit die Öffnungsflächen bei der In- und Expiration vergleichbar bleiben, ist ein Korrekturfaktor notwendig. In ihrer Arbeit nutzen Brancatisano et al. die anteroposteriore Länge der Glottisöffnung (Abstand von der Schleimhaut zwischen beiden Aryknorpeln bis zur vorderen Kommissur) als Korrekturfaktor (Brancatisano et al. 1983). Bei der genaueren Analyse wurde jedoch eine geringe Änderung der anteroposterioren Länge nachgewiesen, die entweder durch Höhenänderung der Glottis, Kippbewegung der

Stimmbandebene oder Protrusion der Schleimhaut in die Glottisöffnung während der Expiration bedingt war. Da die Längenänderung sehr gering war, wurde diese in der Arbeit vernachlässigt (Brancatisano et al. 1983). Eine Kippbewegung der Stimmbandebene würde die gemessene Länge des rechten Stimmbands, der in unserer Arbeit als Korrekturfaktor dient, genauso ändern. Da anzunehmen ist, dass auch hier die Längenänderung vernachlässigbar gering ist, wurde in unserer Arbeit die Länge des rechten Stimmbands als konstant definiert.

Angenommen, dass die Länge der Stimmbänder in dem gesamten Atemzyklus konstant bleibt, korrigierten wir die Öffnungsflächen in Expiration durch die gemessene Längenänderung des rechten Stimmbands. So lässt sich bei den jeweiligen Patienten die gemessene maximale inspiratorische mit der minimalen expiratorischen Fläche vergleichen und in Verhältnis setzen. Eine Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Patienten ist jedoch nicht gegeben, da ein konstanter Abstand zwischen dem Bronchoskop und der Stimmbandebene in den jeweiligen Untersuchungen nicht gewährleistet war. Eine interindividuelle Vergleichbarkeit kann unter anderen durch eine Abstandsmessung zwischen dem Bronchoskop und der Stimmbandebene oder Schaffung einer Referenzgröße erreicht werden (Brancatisano et al. 1983). Wir haben darauf verzichtet, da mittels des Verhältnisses zwischen maximaler inspiratorischer und minimaler expiratorischer Fläche ein Vergleich zwischen den einzelnen Patienten wieder möglich ist.

Eine Ungenauigkeit bei unseren Messungen mit flexiblen Videochipbronchoskopen resultiert aus einer Verzeichnung der Bronchoskop-Optik, oft auch optische Verzerrung genannt. Bedingt durch die Linsenkonstruktion kommt es zu einer Änderung der Vergrößerung mit zunehmendem Abstand des Bildpunktes von der optischen Achse (Litfin 2004). Bei der Bronchoskop-Optik nimmt die Vergrößerung zu den Rändern des Bildfelds ab, man spricht von tonnenförmiger Verzeichnung (siehe Abbildung 4.1).

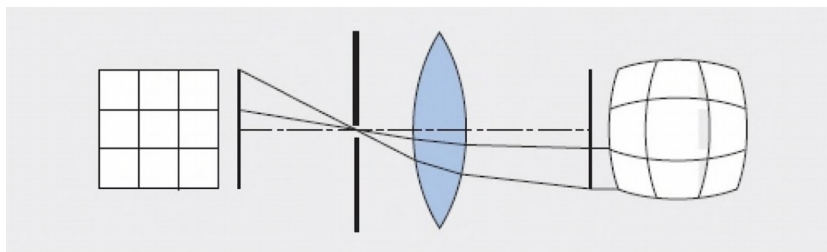


Abb. 4.1: tonnenförmige Verzeichnung durch die Bronchoskop-Optik (mod. nach Marchesi 2011)

Bei der Videoaufnahme liegt die Glottisöffnung relativ zentral im Bildfeld, so dass die Ungenauigkeit aufgrund der Verzeichnung in unserer Studie als gering einzuschätzen ist und deshalb vernachlässigt wurde.

Wir weisen eine breite Streuung sowohl bei dem maximalen Winkel (Bereich $12,3^\circ$ - $46,5^\circ$) als auch minimalem Winkel ($12,4^\circ$ - $30,8^\circ$) nach. In der Literaturrecherche lässt sich eine Angabe über die Absolutwerte der Stimmbandwinkel nicht finden. Die Fläche der Glottisweite wurde in der Studie von Brancatisano et al. in mm^2 angegeben, hier ergab sich ein Mittelwert von 126 mm^2 in Inspiration und 70 mm^2 in Expiration (Brancatisano et al. 1983). In unserer Studie wurde auf eine Umrechnung der Fläche von Pixel auf mm^2 verzichtet. Von England et al. wurden ein Verhältnis der inspiratorischen zu expiratorischen Öffnungsfläche bei 5 gesunden Probanden von 1,31 angegeben (England et al. 1982a). In einer anderen Studie mit 6 gesunden Probanden setzte die gleiche Arbeitsgruppe die expiratorische mit der inspiratorischen Öffnungsfläche in Verhältnis, der Mittelwert betrug 77,6% (England et al. 1982b). Das Verhältnis zwischen maximaler inspiratorischer und expiratorischer Öffnungsfläche beträgt in unserem gesamtem Patientenkollektiv durchschnittlich 2,5. Verglichen mit den bisherigen Studien weisen die Patienten mit normaler Lungenfunktion in unserem Kollektiv eine stärkere expiratorische Stimmbandadduktion mit einem durchschnittlichen Flächenverhältnis von 1,6. Betrachtet man jedoch das Winkelverhältnis, dessen Messung durch weniger Faktoren beeinflusst wird, zeigt sich ein mit anderen Arbeiten vergleichbarer Wert von 1,28 bei Patienten mit normaler Lungenfunktion. Von Baz et al. wurde der Abstand zwischen den Arylknorpeln bei der Expiration und Inspiration in Verhältnis gesetzt. Bei Patienten mit schwergradiger COPD wurde ein Verhältnis von 0,36 in Ruhe gemessen (Baz et al.

2015). In unserer Studie weisen Patienten mit obstruktiver Lungenfunktionsstörung eine stärkere Stimmbandadduktion mit einem Winkelverhältnis von 1,9 auf. Diese lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass die Patienten in unserer Studie stärker überbläht sind (Mittelwert des RV von 212,4% des Solls).

4.4 Glottisweite und Lungenfunktion

Unserer Arbeit liegt die Hypothese zugrunde, dass ein Zusammenhang zwischen Lungenfunktionsveränderungen und Stimmbandbewegung besteht. Die konnte sowohl bei dem Vergleich zwischen den Patientengruppen mit unterschiedlichen Lungenfunktionsstörungen als auch bei der Korrelation zwischen der Glottisweite und dem Lungenfunktionsparameter bestätigt werden. Es kann gezeigt werden, dass Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung signifikant größere maximale inspiratorische Glottisweite und größere Amplitude der Stimmbandbewegung im Vergleich zu Patienten mit restriktiver Ventilationsstörung aufweisen. Yanai et al. haben Patienten mit COPD und idiopathischer Lungenfibrose verglichen, auch hier wurde eine größere Amplitude der Stimmbandbewegung bei den COPD-Patienten nachgewiesen. Sie diskutieren in ihrer Arbeit, dass die geringgradigere expiratorische Stimmbandadduktion, somit größere Glottisöffnung, bei Patienten mit Lungenfibrose zu geringerem Atemwegswiderstand in der Expirationsphase beiträgt und somit zu schnellerer Entleerung der Lunge führt (Yanai et al. 1989).

Im Vergleich zu Patienten mit normaler Lungenfunktion zeigen obstruktive Patienten ein signifikant größeres Verhältnis der ins- zu expiratorischer Glottisweite. Dies bedeutet, dass die expiratorische Stimmbandadduktion bei den obstruktiven Patienten deutlicher ausgeprägt ist. Baz et al. haben gezeigt, dass obstruktive Patienten ein signifikant größeres Winkelverhältnis im Vergleich zu Patienten mit normaler Lungenfunktion aufweisen (Baz et al. 2015). Auch bei medikamentös induzierter Bronchokonstriktion ließ sich eine Zunahme der Stimmbandadduktion nachweisen (England et al. 1985, Higenbottam 1980). Dies deckt sich genau mit unserem Ergebnis. Auch hier sehen wir sowohl bei dem Winkel- als auch Flächenverhältnis signifikant größere Werte bei den Patienten mit Obstruktion verglichen mit Patienten mit normaler Lungenfunktion. Auch in der Korrelationsanalyse

korreliert eine größere FEV_1 (%Soll) mit einem geringeren Winkel- und Flächenverhältnis. England et al. diskutierten in ihrer Arbeit, dass die Stimmbandadduktion die Lungenentleerung verlangsamt und dadurch das Lungenvolumen erhöht um die Bronchokonstriktion entgegenzuwirken (England et al 1985). Dagegen sprechen jedoch Ergebnisse mehrerer Studien, die eine ausgeprägtere Stimmbandadduktion bei COPD-Patienten zeigen (Higenbottam und Payne 1982, Yanai et al. 1988, Baz et al. 2015). Bei COPD-Patienten besteht aufgrund des meist zusätzlich bestehenden Lungenemphysems ohnehin eine Lungenüberblähung, so dass eine weitere Erhöhung des Lungenvolumens hier kontraproduktiv wäre. In unserer Arbeit weisen wir eine mittelstarke Korrelation zwischen größerem Residualvolumen und größerer Winkeldifferenz bzw. größerem Winkelverhältnis nach. Dies unterstützt die Hypothese bisheriger Arbeiten (Colett et al. 1983, Baz et al. 2015), dass eine expiratorische Stimmbandadduktion, verstärkt bei Patienten mit Hyperinflation auftritt, möglicherweise um einen intrinsischen positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) zu erzeugen als Kompensationsmechanismus gegen den Atemwegskollaps und somit gegen eine dynamische Überblähung. So lässt sich ein Effekt wie bei einer Lippenbremse, die bei COPD-Patienten die dynamische Überblähung und Belastungsfähigkeit erhöhen, erzeugen (Calbral et al. 2015).

4.5 Analyse der Ausreißer

Im Streudiagramm der FEV_1 zu Winkeldifferenz und -verhältnis lassen sich drei Ausreißer identifizieren: Patient 3, 25 und 33 (siehe Abbildung 4.2 und 4.3). Patient 3 zeigt mit einem niedrigen FEV_1 -Wert eine außergewöhnlich gering ausgeprägte Stimmbandadduktion. Die Patienten 25 und 33 zeigen mit hohen FEV_1 -Werten eine außergewöhnlich deutliche Stimmbandadduktion. Auffällig ist, dass beide Patienten einen BMI über 30 kg/m² aufweisen. In der Lungenfunktion weisen Patienten mit Adipositas durch hochstehende Zwerchfelle ein kollapsähnliches Bild der Resistance-Schleife (Köhler et al. 2014) auf. Eine Adduktion der Stimmbänder, um diesen Kollaps durch erhöhten intrathorakalen Druck zu vermindern, wäre denkbar. Dies gilt aber nicht für alle adipösen Patienten. Neun andere Patienten in unserem Kollektiv mit einem BMI über 30 kg/m², hatten ein unauffälliges Muster der Stimmbandbewegung. Auch ein

Vergleich von Winkeldifferenz und -verhältnis mittels Mann-Whitney-U-Test zwischen adipösen Patienten ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) und Patienten mit einem normalen BMI ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,92$ bzw. $0,96$), so dass die große Amplitude der Öffnungswinkel bei Patienten 25 und 33 eher nicht durch das Körpergewicht allein erklärt werden kann.

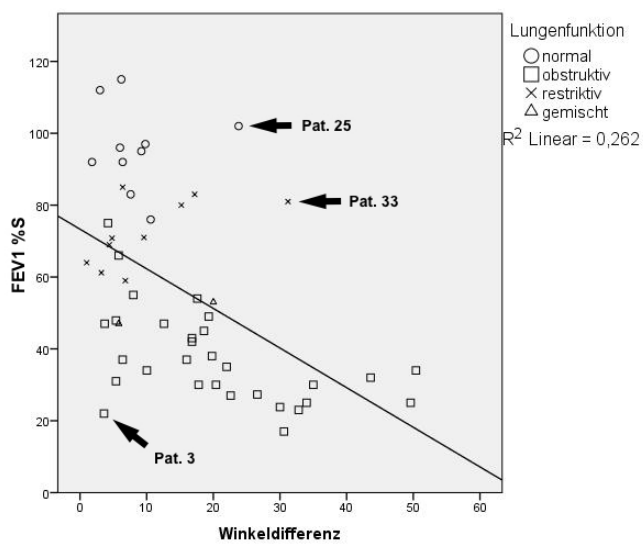


Abb. 4.2: Ausreißer im Streudiagramm FEV₁ (%Soll) gegen Winkeldifferenz

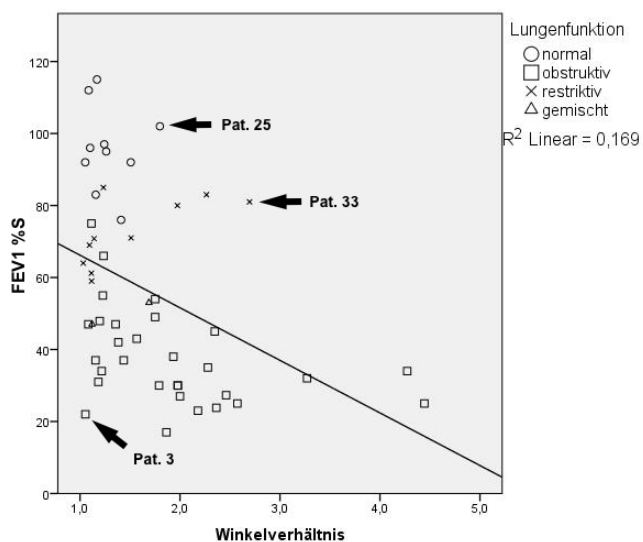


Abb. 4.3: Ausreißer im Streudiagramm FEV₁ (%Soll) gegen Winkelverhältnis

4.6 Verhältnis der Inspirations- zur Expirationszeit

Es ist bekannt, dass Patienten mit Hyperinflation eine verlängerte Expirationszeit haben (Yamauchi et al. 2012). Dies kann auch in unserer Arbeit belegt werden. Sowohl FEV_1 (%Soll) als auch RV (%Soll) zeigen einen starken linearen Zusammenhang mit der I:E-Ratio. Je niedriger die FEV_1 (%Soll), desto länger ist die Expirationsphase bzw. desto kürzer ist die Inspirationsphase. Dasselbe gilt für steigendes Residualvolumen.

In dieser Arbeit weisen wir eine Korrelation zwischen niedriger FEV_1 (%Soll) und größerem inspiratorischen Winkel nach. Brancatisano et al. diskutierten in ihrer Arbeit, dass eine größere inspiratorische Glottisöffnung benötigt wird, wahrscheinlich um den Widerstand der oberen Atemwege zu verringern, so dass bei kürzer Inspirationszeit möglichst viel Volumen eingeatmet werden kann (Brancatisano et al. 1983). So stellen wir die Hypothese auf, dass eine geringere FEV_1 (%Soll) mit einer kürzeren Inspirationszeit – somit niedriger I:E-Ratio – zusammenhängt.

Dies konnte überraschender Weise in unserem Kollektiv nicht nachgewiesen werden. Wir versuchten eine Approximation durch ein Polynom, aber selbst mit einem Polynom dritten Grades konnte lediglich eine schwache Korrelation mit einem Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,128 erreicht werden. Dies lässt darauf schließen, dass der maximale inspiratorische Öffnungswinkel wahrscheinlich durch viele andere Faktoren außer der Lungenfunktion beeinflusst werden. Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Stimmbandbewegung bei der Atmung eine komplexe reflektorische Steuerung durch verschiedene Mechano-, Chemo-, und Dehnungsrezeptoren sowohl zentral als auch in der Larynxschleimhaut, Thoraxwand und in den Atemwegen unterliegt (Szereda-Przestaszewska 1973, Bartlett 1989). In mehreren Studien konnte ein Einfluss der Hyperkapnie und Hypoxämie auf die Stimmbandbewegung nachgewiesen werden (Bartlett 1979, Campbell 1963). Sowohl eine Hyperkapnie als auch Hypoxämie korrelieren mit einer größeren Stimmbandöffnung bei der Inspiration. So lässt sich vermuten, dass die in unserer Arbeit gezeigte Korrelation zwischen niedriger FEV_1 (%Soll) und größerem inspiratorischen Winkel mit dem O_2 - und CO_2 -Partialdruck zusammenhängt. Da während der Untersuchung diese Daten nicht erhoben wurden, lässt sich diese Hypothese in dieser Arbeit nicht überprüfen.

4.7 Glottisweite und Atemfluss

Die exemplarische Darstellung von Glottisweite und Atemfluss im zeitlichen Verlauf zeigt, dass sowohl Patienten mit normaler Lungenfunktion, als auch Patienten mit obstruktiver, restriktiver und gemischter Lungenfunktionsstörung eine gleichläufige Kurvenform aufweisen. Zu Beginn der Inspiration wird die Glottisöffnung zunehmend weiter, midinspiratorisch kommt es zu einer zunehmenden Adduktion der Stimmbänder, die sich etwa in der Mitte der Expirationsphase zunehmend wieder annähern. Bei allen Patienten, mit Ausnahme des Patienten mit der gemischten Lungenfunktionsstörung, konnte gezeigt werden, dass die Stimmbandbewegung dem Atemfluss vorausgeht. Dieses Stimmbandbewegungsmuster deckt sich mit dem Ergebnis bisheriger Studien (Baier et al. 1977, Rattenborg 1961, Brancatisano et al. 1983). Dies lässt sich durch eine frühere Aktivierung der Larynx-Motoneurone gegenüber der des Zwerchfells erklären, ein sinnvoller Mechanismus, da eine Kontraktion des Zwerchfells gegen noch eng gestellte Stimmbänder eine Energie-Ineffizienz bedeuten würde (Green und Neil 1955). Die Phasenverschiebung lässt sich am deutlichsten bei dem Patienten mit obstruktiver Lungenfunktionsstörung nachweisen. Wahrscheinlich ist auch dies Ausdruck einer Bemühung bei der ohnehin erhöhten Atemlast, die Atmung so effizient wie möglich zu gestalten. Lediglich bei dem Patienten mit gemischter Lungenfunktion ließ sich diese Stimmbandbewegungsmuster nicht nachweisen. Bei diesem Patienten geht die Atmung der Stimmbandbewegung voraus. In einer Arbeit, die Stimmbandbewegung in jungen und gealterten Ratten vergleichen, konnte gezeigt werden, dass insbesondere bei den gealterten Ratten das typische Einsetzen der Glottisöffnung vor Inspirationsbeginn oft fehlte (Nagai et al. 2005). Das Alter dieses Patienten liegt jedoch mit 57 Jahre unter dem Altersdurchschnitt des gesamten Kollektivs, so dass das ungewöhnliche Stimmbandbewegungsmuster in diesem Fall nicht durch das Alter erklärt werden kann. Schaut man sich das Video dieses Patienten an, fällt auf, dass die Stimmbandbewegung sehr unruhig ist. Auch Jackson et al. berichteten, dass bei einem der untersuchten 3 Probanden ein ungewöhnliches Stimmbandbewegungsmuster nachgewiesen wurde, wahrscheinlich aufgrund Angst und physischer Aufregung (Jackson et al. 1975).

Da sowohl die inspiratorische als auch expiratorische Glottisöffnung in unserem Patientenkollektiv eine sehr breite Streuung zeigen und unter anderen auch durch die Lungenfunktion beeinflusst zu werden scheint, ist die Weite der Stimmbandöffnung oder spirometrische Werte allein für die Diagnose und den Schweregrad einer VCD ein unzureichendes Kriterium. Bei einem Patienten mit dem klinischen Bild einer VCD zeigte sich hingegen eine komplette Phasenverschiebung zwischen der Stimmbandweite und dem maximalen Atemfluss. Hier lässt sich graphisch abbilden, wie es während der Inspiration zu einer Stimmbandadduktion und während der Expiration zu einer Stimmbandabduktion kommt, entsprechend einer paradoxen Stimmbandbewegung. Dabei ist eine Beurteilung des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Stimmbandbewegung und Atemflusses von großer Bedeutung. Diese wird durch eine Endospirometrie ermöglicht, womit sich schlussendlich die Diagnose und der Schweregrad einer VCD genau dokumentieren und quantifizieren lassen.

5. Zusammenfassung

Um die Frage zu beantworten, welche Stimmbandbewegungsmuster physiologisch sind, wenn eine Lungenerkrankung vorliegt und wann eine Vocal Cord Dysfunction (VCD) diagnostiziert werden kann, wurde in dieser Arbeit die Stimmbandbewegung bei 52 Patienten mit unterschiedlicher Lungenfunktion untersucht. Eine Videolaryngoskopie und der Atemfluss wurden synchron aufgezeichnet und später Frame für Frame analysiert. Der Winkel zwischen den Stimmbändern und die Öffnungsfläche wurden als Maß für die Glottisweite gemessen.

Sowohl der maximale inspiratorische als auch der minimale expiratorische Winkel zeigen eine sehr breite Streuung. Die Glottisöffnung unterscheidet sich signifikant zwischen Patienten mit unterschiedlichen Lungenfunktionsstörungen. Bei Patienten mit obstruktiver Lungenfunktionsstörung war die Stimmbandadduktion bei der Expiration stärker ausgeprägt. Außerdem kann ein Zusammenhang zwischen Glottisweite und Lungenfunktionsparameter nachgewiesen werden. Am deutlichsten korreliert eine geringe Einsekundenkapazität in % des Sollwertes mit einer größeren Stimmbandbewegungsamplitude. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass eine verstärkte Stimmbandadduktion in Expiration insbesondere bei Patienten mit obstruktiver Lungenfunktionsstörung auftritt als ein physiologischer Mechanismus, um ein intrinsischer positiv-endexpiratorischer Druck sicherzustellen.

Da die Stimmbandbewegung eine sehr breite Streuung zeigt und unter anderem durch die Lungenfunktion beeinflusst zu werden scheint, schlussfolgern wir, dass die Glottisweite allein für die Diagnose und den Schweregrad einer VCD ein unzureichendes Kriterium ist. Die exemplarische Analyse des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Stimmbandbewegung und Atemfluss zeigt tendenziell gleichläufige Kurven bei allen Patienten. Bei einem Patienten mit dem klinischen Bild einer VCD zeigt sich hingegen eine komplette Phasenverschiebung zwischen der Stimmbandbewegung und dem Atemfluss. So lässt sich vermuten, dass der zeitliche Zusammenhang zwischen Stimmbandbewegung und Atemfluss für die Beurteilung der Relevanz und des Schweregrads einer VCD der entscheidende Faktor ist.

6. Literaturverzeichnis

1. Baier, H., Wanner, A., Zarecki, S., Sackner, M. A. (1977):
Relationships among glottis opening, respiratory flow, and upper airway resistance in humans.
J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol. 43, 603-611.
2. Bartlett, D. Jr., Remmers, J. E., Gautier, H. (1973):
Laryngeal regulation of respiratory airflow.
Respir. Physiol. 18, 194-204.
3. Bartlett, D. Jr. (1979):
Effects of hypercapnia and hypoxia on laryngeal resistance to airflow.
Respir. Physiol. 37, 293-302.
4. Bartlett, D. Jr. (1989):
Respiratory functions of the larynx.
Physiol. Rev. 69, 33-57.
5. Baz, M., Haji, G. S., Menzies-Gow, A., Tanner, R. J., Hopkinson, N. S., Polkey, M. I., Hull, J. H. (2015):
Dynamic laryngeal narrowing during exercise: a mechanism for generating intrinsic PEEP in COPD?
Thorax. 70, 251-7.
6. Bösch, D., Criée, C.-P. (2009):
Lungenfunktionsprüfung: Durchführung - Interpretation - Befundung.
Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

7. Brancatisano, T. P., Collett, P. W., Engel, L. A. (1983):
Respiratory movements of the vocal cords.
J. Appl. Physiol. 54, 1269-1276.

8. Buhl, R., Berdel, D., Criée, C.-P., Gillisen, A., Kardos, P., Kroegel, C., Leupold, W., Lindemann, H., Magnussen, H., Nowak, D., Pfeiffer-Kascha, D., Rabe, K., Rolke, M., Schultze-Werninghaus, G., Sitter, H., Ukena, D., Vogelmeier, C., Welte, T., Wettengel, R., Worth, H. (2006):
Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma.
Pneumologie. 60, 139-183.

9. Calbral, L. F., D'Elia, Tda. C., Marins, Dde. S., Zin, W. A., Guimarães FS. (2015):
Pursed lip breathing improves exercise tolerance in COPD: a randomized crossover study.
Eur. J. Phys. Rehabil. Med. 51, 79-88.

10. Campbell, C. J., Murtagh, J. A., Raber, C. F. (1963):
Chemical agents and reflex control of laryngeal glottis.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 72, 589-604.

11. Christopher, K. L., Wood, R. P., Eckert, C., Blager, F. B., Raney R. A., Southrada J. F. (1983):
Vocal-cord dysfunction presenting as asthma.
N. Engl. J. Med. 308, 1566-70

12. Cohen, J. (1992):
A power primer.
Psychological Bulletin. 122, 155-159.

13. Collett, P. W., Brancatisano, T., Engel, L. A. (1983):
Changes in the glottic aperture during bronchial asthma.
Am. Rev. Respir. Dis. 128, 719-23.

14. Criée, C.-P., Baur, X., Berdel, D., Bösch, D., Gappa, M., Haidl, P., Husemann, K., Jörres, R. A., Kabitz, H.-J., Kardos, P., Köhler, D., Magnussen, H., Merget, R., Mitfessel, H., Nowak, D., Ochmann, U., Schürmann, W., Smith, H.-J., Sorichter, S., Voshaar, T., Worth, H. (2015):
S2k-Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie.
Pneumologie. 69, 147-164.

15. Criée, C.-P., Berdel, D., Heise, D., Jörres, R. A., Kardos, P., Köhler, D., Leupold, W., Magnussen, H., Marek, W., Merget, R., Mitfessel, H., Rasche, K., Rolke, M., Smith, H.-J., Sorichter, St., Worth, H. (2009):
Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie).
Bad Lippspringe, München, Orlando: Deutsche Atemwegsliga und Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle.

16. Dailey, R. H. (1976):
Pseudoasthma: a new clinical entity?
JACEP. 5, 192-3

17. Dunglison, R. D. (1842):
The practice of medicine.
Philadelphia: Lea and Blanchard, s. bes. S. 257-258

18. England, S. J., Bartlett, D. Jr., Daubenspeck, J. A. (1982):
Influence of human vocal cord movements on airflow and resistance during eupnea.
J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol. 52, 773-9.

19. England, S. J., Bartlett, D. Jr. (1982):
Changes in respiratory movements of the human vocal cords during hyperpnea.
J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol. 52, 780-5.

20. England, S. J., Ho, V., Zamel, N. (1985):
Laryngeal constriction in normal humans during experimentally induced bronchoconstriction.
J. Appl. Physiol. 58, 352-6.

21. Galen (1968):
On the Usefulness of the Parts of the Body.
Ithaca, New York: Cornell University Press; s. bes. S. 354.

22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2015):
Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention, Updated 2015.
Online Publikation; goldcopd.org

23. Goldman, J., Muers, M. (1991):
Vocal cord dysfunction and wheezing.
Thorax. 46, 401-4

24. Green, J. H., Neil, E. (1955):
The respiratory function of the laryngeal muscles.
J. Physiol. 129, 134–141.

25. Harding, S. M., Guzzo, M. R., Richter, J. E. (1999):
24-h esophageal pH testing in asthmatics: Respiratory symptom correlation with esophageal acid events.
Chest. 115, 654–9.

26. Higenbottam, T. (1980):
Narrowing of glottis opening in humans associated with experimentally induced bronchoconstriction.
J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol. 49, 403-7.

27. Higenbottam, T., Payne, J. (1982):
Glottis narrowing in lung disease.
Am. Rev. Respir. Dis. 125, 746-50.

28. Huang, C. C., Leu, Y. S., Kuo, C. F., Chu, W. L., Chu, Y. H., Wu, H. C. (2014):
Automatic recognizing of vocal fold disorders from glottis images.
Proc. Inst. Mech. Eng. H. 228, 952-61.

29. Jackson, A. C., Gulesian, P. J. Jr., Mead, J (1975):
Glottal aperture during panting with voluntary limitation of tidal volume.
J. Appl. Physiol. 39, 834-836.

30. Jeffrey Kuo, C. F., Wang, P. C., Chu, Y. H., Wang, H. W., Lai, C. Y. (2013):
Using image processing technology combined with decision tree algorithm in
laryngeal video stroboscope automatic identification of common vocal fold
diseases.
Comput. Methods Programs Biomed. 112, 228-36.

31. Kenn, K., Schmitz, M. (1997):
Vocal cord dysfunction, an important differential diagnosis of severe and implausible
bronchial asthma.
Pneumologie. 51, 14-8.

32. Kenn, K., Hess, M. M. (2004):
Vocal Cord Dysfunction - eine „nur pneumologische“ Erkrankung?
HNO. 52, 103.

33. Kenn, K., Freitag, L. (2006):
Endspirometry – development of a device to objectify vocal cord dysfunction and
proposal for a classification system.
Eur. Respir. J. 28 (Suppl. 50), 793.

34. Kenn, K. (2007):
Vocal Cord Dysfunction (VCD) - was wissen wir heute?
Pneumologie. 61, 431-439.
35. Kenn, K., Balkissoon, R. (2011):
Vocal cord dysfunction: what do we know?
Eur. Respir. J. 37, 194-200
36. Klinke, R., Silbernagl, S. (2005):
Lehrbuch der Physiologie. 4. korrigierte Auflage
Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
37. Köhler, D., Schönhofer, B, Voshaar, T. (2014):
Pneumologie: Ein Leitfaden zum rationalen Handeln in Klinik und Praxis.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
38. Kroegel, C., Costabel, U. (2014):
Klinische Pneumologie. 1. Auflage.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
39. Lenarz, T., Boenninghaus, H. G. (2012):
HNO.
Berlin: Springer-Verlag.
40. Litfin, G. (2004):
Technische Optik in der Praxis.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
41. Lund, D. S., Gamel, G. M., Kaplan, G. S., Tom, P. A. (1993):
Hysterical stridor: a diagnosis of exclusion.
Am. J. Emerg. Med. 11, 400-2.

42. Marchesi J. J. (2011):
Photokollegium 2, Grundlagen der Optik in der Photographie.
Gilching: Verlag Photographie.
43. McKenzie, M. (1869):
Use of laryngoscopy in diseases of the throat.
Philadelphia: Lindsey and Blackeston, s. bes. S. 246-250.
44. Morris, M. J., Deal, L. E., Bean, D. R., Grbach, V. X., Morgan, J. A. (1999)
Vocal cord dysfunction in patients with exertional dyspnea.
Chest. 116, 1676-82.
45. Morris, M. J., Christopher, K. L. (2010):
Diagnostic criteria for the classification of vocal cord dysfunction.
Chest. 138, 1213-23.
46. Newman, K. B., Mason, U. G., Schmalting, K. B. (1995):
Clinical features of vocal cord dysfunction.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 152, 1382-6.
47. Nagai, H., Ota, F., Konopacki, R., Connor, N. P. (2005):
Discoordination of laryngeal and respiratory movements in aged rats.
Am. J. Otolaryngol. 26, 377-382.
48. O'Connell, M. A., Sklarew, P. R., Goodman, D. L. (1995):
Spectrum of presentation of paradoxical vocal cord motion in ambulatory patients.
Ann. Allergy Asthma Immunol. 74, 341-4.
49. Patel, N. J., Jorgensen, C., Kuhn, J., Merati, A. L., (2004):
Concurrent laryngeal abnormalities in patients with paradoxical vocal cord dysfunction.
Otolaryngol. Head Neck Surg. 130, 686-9.

50. Rattenborg, C. (1961):
Laryngeal regulation of respiration.
Acta Anaesthesiol. Scand. 5, 129-140.

51. Rigau, J., Farré, R., Trepát, X., Shusterman, D., Navajas, D. (2004):
Oscillometric assessment of airway obstruction in a mechanical model of vocal cord dysfunction.
J Biomech. 37, 37-43.

52. Rudd, R. M., Haslam, P. L., Turner-Warwick, M. (1981):
Cryptogenic fibrosing alveolitis. Relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis.
Am. Rec. Respir. Dis. 124, 1-8.

53. Sataloff, R. T., Spiegel, J. R., Hawkshaw, M. J. (1991):
Stroboscovideolaryngoscopy: results and clinical value.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 100, 725-7.

54. Schiebler, T.H. (2004):
Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.

55. Schmidt, R. F., Thews, G. (1993):
Physiologie des Menschen. 25. korrigierte Auflage
Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag

56. Sterner, J. B., Morris, M. J., Sill, J. M., Hayes, J. A. (2009):
Inspiratory flow-volume curve evaluation for detecting upper airway disease.
Respir. Care. 54, 461-6.

57. Shao, W., Chung, T., Bedron, W. E., Mellins, R. B., Griscom, N. T., Ruzal-Shapiro, C., Schneider, P. (1996):
Fluoroscopic diagnosis of laryngeal asthma (Paradoxical vocal cord motion).
AJR Am. J. Roentgenol. 165, 1229–31.
58. Szereda-Przestaszewska, M. (1973):
Reflex effects of chemical irritation of the upper airways on the laryngeal lumen in cats.
Respir. Physiol. 18, 107-115.
59. Treole, K., Trudeau, M. D., Forrest, L. A. (1999):
Endoscopic and stroboscopic description of adults with paradoxical vocal fold dysfunction.
J. Voice. 13, 143-52.
60. Winantea, J., Darwiche, K., Freitag, L. (2017):
Weite der Stimmbandebene und Atemfluss bei Patienten mit unterschiedlichen Lungenfunktionsstörungen.
Pneumologie 71 (S01), S. 62
61. Woo P. (1996):
Quantification of videostrobolaryngoscopic findings--measurements of the normal glottal cycle.
Laryngoscope. 106, 1-27.
62. Yamauchi, Y., Kohyama, T., Jo, T., Nagase, T. (2012):
Dynamic change in respiratory resistance during inspiratory and expiratory phases of tidal breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 7, 259-69.

63. Yanai, M. Sekizawa, K., Sasaki, H., Takishima, T. (1989):

Control of the larynx in patients with obstructive and restrictive pulmonary impairment.

Eur. Respir. J. 2, 31-5.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

BMI	body-mass-index = Körpermassenindex[kg/m^2]
COPD	chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung
ERV	expiratorisches Residualvolumen[l]
FEF ₂₅	forcierter expiratorischer Fluss bei 25% der Vitalkapazität[l/s]
FEF ₅₀	forcierter expiratorischer Fluss bei 50% der Vitalkapazität[l/s]
FEF ₇₅	forcierter expiratorischer Fluss bei 75% der Vitalkapazität[l/s]
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde = Einsekundenkapazität [l]
FEV ₁ %S	Einsekundenkapazität in % des Sollwertes
FEV ₁ /IVC	Tiffeneau-Index
FRC	funktionelle Residualkapazität[l]
FVC	forcierte Vitalkapazität[l]
GAW	glottal area waveform
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HNO	Hals-Nasen-Ohren
I:E	Inspirations- zu Expirationszeit
IC	inspiratorische Kapazität[l]
IRV.....	inspiratorisches Residualvolumen [l]
IVC.....	inspiratorische Vitalkapazität[l]
LLN	Lower Limit of Normal
M.	Musculus
Max	Maximum
Min	Minimum
MPEG	Moving Picture Expert Group-Dateiformat
n	Anzahl
N.	Nervus

p	Signifikanzniveau
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck[mmH ₂ O]
PEF.....	expiratorischer Spitzenfluss [l/s]
r	Korrelationskoeffizient
R ²	Bestimmtheitsmaß
RAW	Atemwegswiderstand[kPa*s/l]
RV.....	Residualvolumen [l]
SD.....	Standardabweichung
sRAW	spezifischer Atemwegswiderstand[kPa*s]
TLC	totale Lungenkapazität[l]
VCD	Vocal Cord Dysfunction
VT	Tidalvolumen[l]

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1	statische, dynamische Lungenfunktionsparameter und maximale expiratorische Flüsse (mod. aus Cri��e et al. 2015)	10
Abbildung 1.2	Aufbau eines Videobronchoskops (mod. nach olympus.de)	15
Abbildung 1.3	Messprinzip eines Pneumotachographen (mod. nach Schmidt und Thews 1993)	15
Abbildung 1.4	a. Posterior chink und b. vollständiger Verschluss der Glottis bei der Inspiration (Kenn und Balkissoon 2011)	17
Abbildung 2.1	Pneumotachograph mit Bluetooth-Verbindung	20
Abbildung 2.2	Durchführung der Endospirometrie	21
Abbildung 2.3	Software-gestützte Messung der Winkel und Fläche der Glottisöffnung	22
Abbildung 3.1	Flusskurve Patient 40, normale Lungenfunktion	27
Abbildung 3.2	Flusskurve Patient 46, restriktive Lungenfunktionsstörung	27
Abbildung 3.3	Flusskurve Patient 44, gemischte Lungenfunktionsstörung	28

Abbildung 3.4	Flusskurve Patient 3, obstruktive Lungenfunktionsstörung	28
Abbildung 3.5	Flusskurve Patient 15, obstruktive Lungenfunktionsstörung	28
Abbildung 3.6	Maximaler Winkel bei Patienten mit unterschiedlicher Lungenfunktion	32
Abbildung 3.7	Minimaler Winkel bei Patienten mit unterschiedlicher Lungenfunktion	33
Abbildung 3.8	Winkeldifferenz bei Patienten mit unterschiedlicher Lungenfunktion	33
Abbildung 3.9	Winkelverhältnis bei Patienten mit unterschiedlicher Lungenfunktion	34
Abbildung 3.10	Flächenverhältnis bei Patienten mit unterschiedlicher Lungenfunktion	34
Abbildung 3.11	Korrelation zwischen FEV_1 (%Soll) und maximalem Winkel	36
Abbildung 3.12	Korrelation zwischen FEV_1 (%Soll) und Winkeldifferenz	36
Abbildung 3.13	Korrelation zwischen FEV_1 (%Soll) und Winkelverhältnis	37
Abbildung 3.14	Korrelation zwischen FEV_1/IVC und Winkeldifferenz	37
Abbildung 3.15	Korrelation zwischen FEV_1/IVC und Winkelverhältnis	38
Abbildung 3.16	Korrelation zwischen RV (%Soll) und Winkeldifferenz	38
Abbildung 3.17	Korrelation zwischen RAW (%Soll) und Winkeldifferenz	39
Abbildung 3.18	Korrelation zwischen FEV_1 (%Soll) und I:E-Verhältnis	41
Abbildung 3.19	Korrelation zwischen RV (%Soll) und I:E-Verhältnis	41
Abbildung 3.20	Korrelation zwischen maximalem Winkel und I:E-Verhältnis mit linearer Regression	42
Abbildung 3.21	Korrelation zwischen maximalem Winkel und I:E-Verhältnis mit kubischer Regression	42
Abbildung 3.22	Winkel, Öffnungsfläche und Atemfluss bei normaler Lungenfunktion	43
Abbildung 3.23	Winkel, Öffnungsfläche und Atemfluss bei obstruktiver Lungenerkrankung	44

Abbildung 3.24	Winkel, Öffnungsfläche und Atemfluss bei restriktiver Lungenerkrankung	44
Abbildung 3.25	Winkel, Öffnungsfläche und Atemfluss bei gemischter Lungenerkrankung	45
Abbildung 3.26	Winkel, Öffnungsfläche und Atemfluss bei einem Patienten mit VCD	46
Abbildung 4.1	tonnenförmige Verzeichnung durch die Bronchoskop-Optik (mod. nach Marchesi 2011)	52
Abbildung 4.2	Ausreißer im Streudiagramm FEV_1 (%Soll) gegen Winkeldifferenz	55
Abbildung 4.3	Ausreißer im Streudiagramm FEV_1 (%Soll) gegen Winkelverhältnis	55

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1	Demographische Daten der untersuchten Patienten	24
Tabelle 3.2	Lungenfunktionsdaten der Patienten	25
Tabelle 3.3	inspiratorische und expiratorische Winkel sowie deren Differenz und Verhältnis	29
Tabelle 3.4	Inspiratorische und expiratorische Fläche sowie das jeweilige Verhältnis	30
Tabelle 3.5	Alter, Gewicht und BMI bei Patienten mit unterschiedlichen Lungenfunktion	32
Tabelle 3.6	Korrelation zwischen Glottisweite und Lungenfunktionsparametern	35
Tabelle 3.7	Verhältnis zwischen Inspirations- und Expirationszeit (I:E-Verhältnis)	39

8. Danksagung

Mein persönlicher und aufrichtiger Dank gilt meinem Doktorvater, Lehrer und Förderer Herrn Prof. Dr. med. Lutz Freitag für die Themenstellung und seine verständnisvolle und motivierende Betreuung. Seine Geduld, der herzliche und unkomplizierte Kontakt sowie die inspirierenden Diskussionen waren in der Durchführung und Erstellung der Arbeit von immenser Bedeutung.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem Mentor, Herrn PD Dr. Kaid Darwiche, für seine enorme Unterstützung, wertvollen Ratschläge und die stetige Förderung meiner wissenschaftlichen Entwicklung.

Dem Team der Bronchologie in der Ruhrlandklinik danke ich für die Mitorganisation bei der Durchführung der Endospirometrie.

Für die Unterstützung bei der statistischen Aufbereitung des Datenmaterials danke ich Herrn Dr. rer. medic. Gerhard Weinreich.

Ferner danke ich Tuan Nguyen für die Programmierung der Software zur Auswertung der Videos.

Ganz herzlich danke ich meinem lieben Ehemann für das Layout, Korrekturlesen und alle sonstige technische sowie emotionale Unterstützung zu jeder Tageszeit.

9. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.